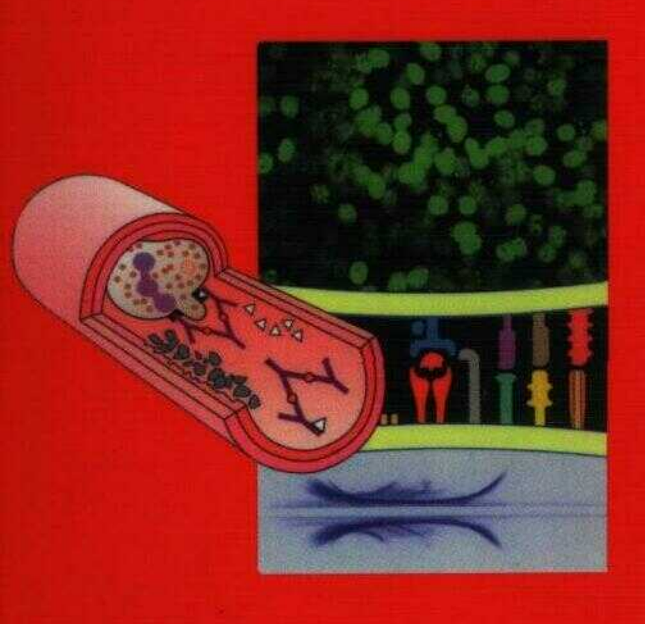
ATLAS DE POCHE D'

IMMUNOLOGIE

GERD-RÜDIGER BURMESTER
ANTONIO PEZZUTTO



Médecine-Sciences
Flammarion

La réussite d'un pari pédagogique : cet atlas de poche couvre en 290 pages et 124 planches couleurs tout ce qu'un étudiant doit savoir en immunologie.

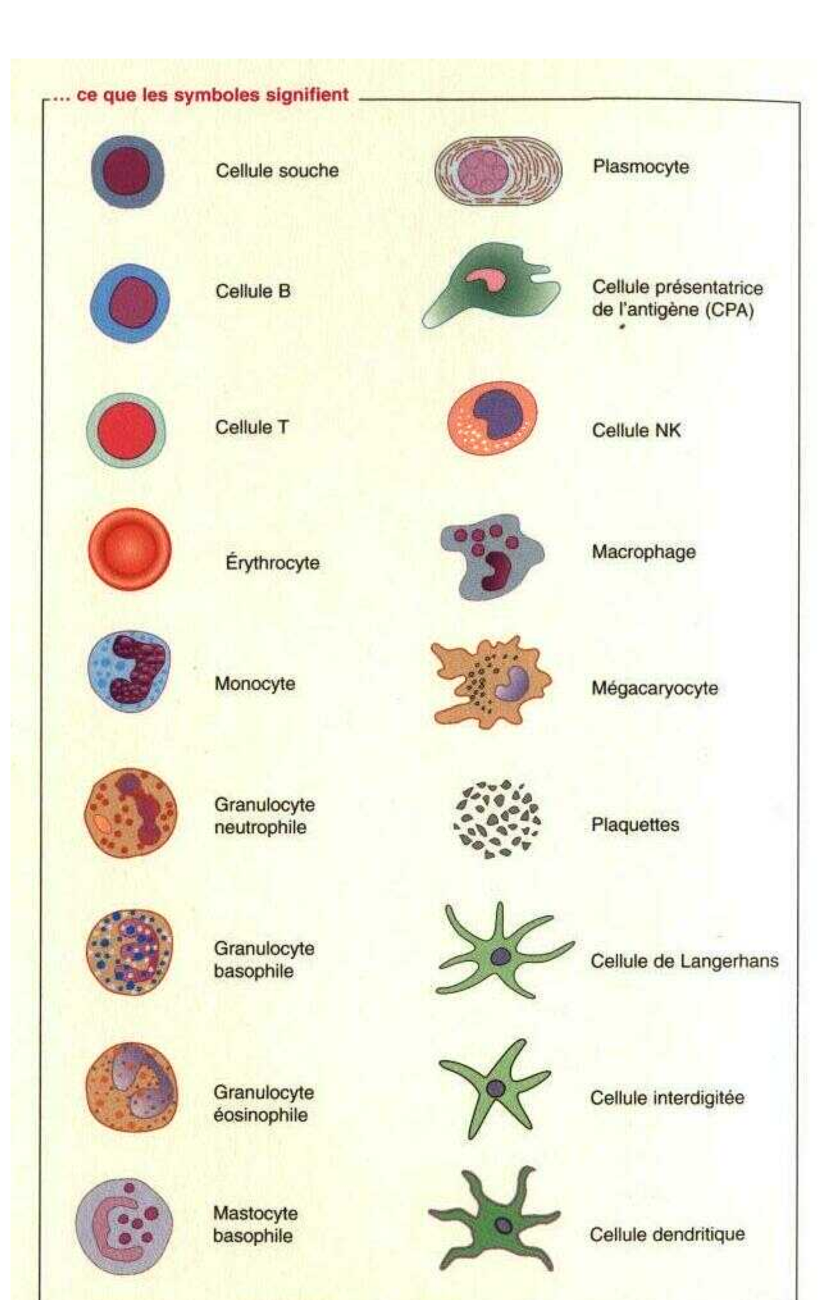
L'ouvrage est divisé en 3 grandes parties. Dans la première partie, les auteurs exposent *les notions de base en immunologie* : les lymphocytes B et T, les interactions cellulaires, le système HLA, les défenses non-spécifiques, la tolérance, l'auto-immunité ; la deuxième partie est consacrée aux *modes d'explorations de l'immunité* : réactions antigène-anticorps, immunités cellulaire et humorale, l'apport de la biologie moléculaire ; la troisième partie, particulièrement importante, concerne en 160 pages et 19 chapitres, les applications médicales de l'immunologie *et les pathologies*, depuis les déficits immunitaires jusqu'aux affections immunitaires endocriniennes, en passant par l'asthme, les cancers, les lymphomes, les maladies de l'appareil locomoteur, etc ... ; le chapitre consacré aux vaccinations est particulièrement clair et pratique.
L'ouvrage se termine par 30 pages de *tableaux récapitulatifs très synthétiques* ; le *glossaire* comporte la définition de 85 notions importantes dans la discipline.
Comme dans les autres volumes de la collection, **la richesse des illustrations en couleur (400 ill.) et la liaison particulière du texte et des images font de cet atlas de poche concis, pratique et exhaustif, un outil précieux et efficace pour la préparation et la révision des examens**.

Les auteurs en sont G.-R. BURMESTER et A. PEZZUTTO, professeurs d'immunologie à l'Université de Berlin. L'ouvrage est traduit par Peter Van Endert, également immunologiste de renom.

L'ouvrage s'adresse aux étudiants en médecine, pharmacie et sciences ; les médecins et chercheurs soucieux d'actualiser leurs connaissances en immunologie seront aussi sûrement intéressés par cet ouvrage.



FM 5076-00-X


... ce que les symboles signifient
Cellule souche
Plasmocyte
Cellule B
Cellule présentatrice de l'antigène (CPA)
Cellule T
Cellule NK
Érythrocyte
Macrophage
Monocyte
Mégacaryocyte
Granulocyte neutrophile
Plaquettes
Granulocyte basophile
Cellule de Langerhans
Granulocyte éosinophile
Cellule interdigitée
Mastocyte basophile
Cellule dendritique

Atlas de poche d'immunologie

Dans la même collection

Atlas de poche de génétique, par E. Passarge
Atlas de poche d'histologie, par W Kunhel
Atlas de poche d'embryologie, par A Drews
Atlas de poche de bioi himie, par J **Koolman et K.H. Rbhm**
Atlas de poche physiologie, par S Silbemagi et A Despopoulos
Atlas de poche de physiopathologie, par S Silbemagi et F Lang
Atlas de poche de pharmacologie, fiai H Luilmann, K Mohr et A. **Ziegler**
Atlas de poche de microbiologie, par T Hart et P Shears
Atlas de poche de mycologie, par G Midgiey, Y Clayton et **R.J. Hay**
Atlas de poche d'hématologie, par H Themi
Atlas en couleurs de pathologie infectieuse, par N J Beeching et FJ. Nye
Atlas de poche d'anatomie, W Kahie, H Leonhardt et W **Platzer**
Atlas de poche d'anatomie en coupes sériées TDM-IRM, **parTB. MûlleretE. ReH**
Atlas de poche de cardiologie, par A Timmis et S Brecker
Atlas de poche des méthodes d'analyse, par G Schwedt
Atlas de poche des maladies sexuellement ***transmissibles*****, par A. Wisdorn** et **D.A. Hawkins**

Chez le même éditeur

Immunologie, collection « De la **biologie à la clinique », par J.-F. Bach**
Traité d'immunologie, par J -F Bach
Immunologie de la reproduction, par G.-A. Voisin, **Ph. Edelman, N. Genetet, J.-F. Bach et Cl. Sureau**
Immunologie animale, par P-P Pastoret **et H.** Bazin
îmmuno-rhumatologie, par J. Sany et J. Clôt
ïmmuno-hématologie et immuno-généïique, par **Goudemand et Ch. Sahnon**

Atlas de poche d9 immunologie

Bases, analyses biologiques, pathologies

Gerd-Riidiger Burmester, Antonio Pezzutto

En collaboration avec Timo Ulrichs
et Alexandra Aicher

Traduit de l'allemand par

Péter Van Endert
Directeur de recherche **Inserm, Inserm** U25
Hôpital Necker-Enfants **malades, Paris**

Médecine-Sciences
Flammarion

4, rue Casimir-Delavigne, 75006 PARIS

L'édition originale de cet ouvrage a été publiée en allemand sous le titre :
Taschenatlas der Immunologie. Grundiagen, Labor, Klinik.

Pour recevoir le catalogue Flammarion Médecine-Science,
Il suffit d'envoyer vos nom et adresse à :

Flammarion Médecine-Sciences
4, rue Casimir-Delavigne
75006 Paris

Vous pouvez consulter notre site internet :
http://www.medecine-flammarion.com

ISBN: 2-257-15076-7

Ce livre est dédié à Nicholas Avrion Mitchison, ancien directeur du Centre de recherche sur les maladies rhumatologiques de Berlin (Deutsche Rheumaforschungszentrum), à l'occasion de son 70[e] anniversaire.

Adresses

Dr. Alexandra Aicher
Department of Microbiology and **Immunology**
University of **Washington**
Médical Center
BOX 357330
Seattle WA 98195

Prof. Dr. med. Gerd-R. Bunnester
Humboldt-Universitât zu Berlin
Universitâtskiinikum Charité
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt **Rheuma-tologie** und Klinische Immunologie
SchumannstraBe 20/21
10117 Berlin

Prof. Dr. med. **Antonio Pezzutto**
Humboldt-Universitât **zu Berlin**
Universitâtskiinikum **Charité**
Robert-RossIe-Klinik
Lindenberger Weg 80
13125 Berlin

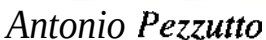
Dr. med. Timo **Ulrichs**
Max-Planck-Institut **fur Infektionsbiologie**
Monbijoustralie 2
10117 Berlin

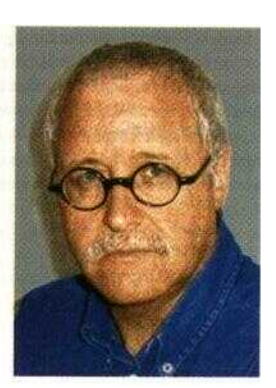
Prof. Jûrgen Wirth
FH-Darmstadt
FB Gestaltung
Olbrichweg 10
64287 Darmstadt

À propos des auteurs



Gerd-Riidiger Bunnester



Antonio Pezzutto


Jûrgen Wirîh

Gerd-Riidiger Burmester est né en 1953 à Hanovre (Allemagne) où il a étudié la médecine de 1972 à 1978 et a préparé une thèse sous la direction de Joachim R. Kalden. Très intéressé par l'Immunologie clinique et la Rhumatologie pendant ses études, il approfondit ces disciplines dans ses recherches post-doctorales sous la direction de Henry Kunkel et Robert Winchester à la Rockefeller University (New York). Il travailla ensuite à l'université d'Erlangen (Allemagne), où il fut nommé Professeur en 1990. **Il** occupe actuellement la chaire de Rhumatologie et d'Immunologie clinique de l'hôpital Charité à la Humboldt-Universitât de Berlin. Il est spécialiste en Rhumatologie expérimentale et clinique et en Immunologie clinique. Il s'intéresse également à l'enseignement didactique de la médecine. Gerd-Rudiger Burmester est marié et a deux enfants.

Pour la rédaction de cet Atlas de poche, il fut assisté par *Timo Ulrichs* qui travaille au Max-Planck-Institut fur Infektionsbiologie et est médecin attaché au département de Rhumatologie de l'hôpital Charité.

Antonio Pezzutto, né à Murano près de Venise en **1953,** a fait ses études de médecine à l'université de Padou entre 1972 et 1978. Sa thèse portait sur l'immunologie des tumeurs et il obtint le titre de spécialiste en Hématologie clinique et Hématologie de laboratoire. En 1983, il travailla au département de Médecine interne, où il fut impressionné par la personnalité professionnelle autant qu'humaine de Wemer Hunstein. En 1994, il fut nommé Professeur au département d'Hématologie, Oncologie et Immunologie des tumeurs de la Robert-RossIe-Klinik de l'hôpital Charité de la Humboldt-Universitât de Berlin. Il dirige actuellement l'unité d'Immunologie moléculaire au centre de médecine moléculaire Max-Delbriick de Berlin-Buch. Il s'intéresse particulièrement à l'immunologie des tumeurs. Antonio Pezzutto est marié à une chercheuse britannique et a deux enfants.

Pour l'élaboration du texte et des graphiques, il fut assisté par *Alexandra Aicher,* sa collaboratrice au laboratoire d'Immunologie de la Robert-RôssIer-Klinik pendant deux ans. Alexandra Aicher a fait ses études de médecine à Ulm et Kiel, a ensuite préparé sa thèse à Ulm et pousuit actuellement ses recherches sur les cellules dendritiques au département d'Immunologie et de Microbiologie de l'universtié de Washington (Seattle).

Jurgen Wirth commença ses études après le lycée a Fnedberg (Hesse) à l'école des beaux arts d'Offenbach (Hesse) et s'inscrivit ensuite à l'école d'arts plastiques de Berlin Le graphisme libre et l'illustration furent ses principaux sujets d'études II obtint ensuite un diplôme a l'école de conception d'Offenbach A partir de 1963, Jurgen Wirth participa a la conception d'expositions dans le cadre de la rénovation du musée Senckenberg a Francfort, ou il développa des idées novatrices Dans le même temps, il collaborait avec plusieurs éditeurs, pour lesquels il réalisa des illustrations et des graphiques pour des ouvrages scolaires spécialisés et scientifiques Jurgen Wirth a reçu plusieurs distinctions pour ses illustrations et conceptions de livres En 1978, il fut nomme Professeur a l'école supérieure spécialisée de Schwabisch Gmund et, en 1986, Professeur a la faculté de conception de Darmstadt II enseigne les arts graphiques et les méthodes de representalion dans les sciences et, depuis 1987, la conception des graphiques assistée par ordinateur Jurgen Wirth est marie et a trois enfants

préface

L'immunologie est une discipline dynamique qui, comme la neurologie, évolue très rapidement et dont les avancées enrichissent de nombreux domaines de médecine et de biologie Elle est aussi une discipline passionnante, tant pour les recherches fondamentales que pour leurs applications cliniques
En dépit des attaques perpétuelles de myriades de micro-organismes, l'homme vit de nos jours jusqu'à un âge avancé Par ailleurs, les mécanismes immunologiques ont acquis une sensibilité et une spécificité extrêmes C'est ce que cet Atlas de poche tente de montrer sous forme graphique II vise particulièrement a expliquer et à illustrer les diverses interactions entre les principes moléculaires, les applications en laboratoire et les aspects cliniques II s'adresse aux étudiants en médecine, en biologie et autres sciences de la vie, mais également aux médecins et aux biologistes en activité

Bien sûr, l'accent est surtout **mis sur les** représentations graphiques qui sont commentées **par** des textes concis La conception visuelle des événements immunologiques est caractérisée par la représentation de processus chronologiques Nous avons dû développer des modèles visuels archetypaux avec des colorations appropriées et adaptées a une large compréhension, afin de rendre les divers éléments clairement identifiables Pour chaque sujet, une conception cohérente de la représentation fut notre premier objectif Par conséquent, les éléments individuels ne sont pas surchargés par des structures propres, mais s'intègrent dans l'ensemble comme les carreaux d'une mosaïque Le lecteur voudra bien prendre en compte le faible niveau de fiabilité **du détail anatonuque mhérant à cette** conception

Du fait de la **concision de cet ouvrage, seule** l'immunologie humaine est présentée Les auteurs sont conscients que cet Atlas n'expose qu'une partie de la discipline très large qu'est l'immunologie, présentée de façon plus complète dans de nombreux et **excellents traités De** nombreux spécialistes auraient peut-être souhaite une discussion plus approfondie de leur sujet II faut également rendre compte du développement impressionnant de la recherche en immunologie, qui expliquera demain des phénomènes aujourd'hui mystérieux Cela concerne particulièrement les problèmes de tolérance et d'auto-immunité, ou des changements actuels de paradigme n'ont pu être que partiellement considères dans cette édition Nous espérons que des éditions ultérieures nous donneront l'occasion d'intégrer toutes ces évolutions et d'adapter cet Atlas à l'état d'avancement des connaissances
Nous voudrions, a l'avance, remercier les lectrices et les lecteurs de cet Atlas de poche de leurs remarques concernant des améliorations ajouts et corrections pour cet ouvrage

Gerd-Rudiger **Bunnester**
Antonio **Pezzutto**
Berlin

Jurgen Wirth
Darmstadt

Automne 1998

Introduction

Cet Atlas de poche s'adresse aux étudiants en médecine, aux médecins ainsi qu'aux étudiants et aux chercheurs en biologie II met l'accent sur l'immunologie humaine, dont les connaissances sont présentées sur 124 planches d'illustration, expliquées par des textes sur les pages en vis-à-vis

L'Atlas est divise en trois parties La première partie expose les bases de l'immunologie humaine, suivie dans la deuxième partie d'une présentation des principales analyses immunologiques de laboratoire La troisième partie, plus détaillée que les précédentes, présente les principales pathologies immunitaires L'annexe comprend un glossaire des termes immunologiques importants, la nomenclature CD des molécules relevant de l'immunologie, des critères de classification de maladies systemiques, une vue d'ensemble des cytokmes et des facteurs de croissance les plus importants, et des valeurs usuelles d'analyses immunologiques Par conséquent, 1 Atlas de poche n'est pas seulement une introduction à l'immunologie moderne avec tous ses aspects, mais également un ouvrage de référence pour les questions importantes rencontrées par les patnciens en clinique et en laboratoire

L'exposé des **bases** commence par les organes du système immunitaire Les cellules du système immunitaire et l'acquisition d'une haute spécificité par les lymphocytes T et B sont introduites. Les molécules de surface sont discutées de façon particulièrement détaillée puisqu'elles sont d'une grande importance dans de nombreuses publications sur l'immunologie Enfin, les cellules accessoires et NK sont présentées Apres l'analyse du système HLA, les principes d'appretage des antigènes et des reactions allergiques sont expliques La partie se termine par une discussion des bases de l'auto-immunité et de la tolérance

Dans la partie concernant les **analyses biologiques,** les plus principales analyses immunologiques sont discutées Cette partie présente les analyses « classiques » telles que précipitation, **agglutination** et reaction de fixation du complément, mais aussi les techniques **d'analyse plus** récentes comme l'immunoblot, les **méthodes de** biologie moléculaire et les divers **systèmes de** détection de l'expression des gènes

La partie concernant les **pathologies** commence par les déficits immunitaires et aborde les aspects immunologiques essentiels de diverses pathologies Une attention particulière est portée à la rhumatologie et a l'hématologie

Les symboles identifiant les différents systèmes cellulaires, récepteurs et produits sont utilises de façon constante dans l'Atlas Deux listes des symboles se trouvent en pages 2 et 3 de couverture

Table des matières

Système **immunitaire**

Bases

Analyses biologiques

Immunité humorale

Méthodes de biologie moléculaire

Pathologies

Déficits immunitaires

Maladies hémolytiques, cytopénies

Maladies hématologiques

Immunologie des tumeurs

Immunologie des transplantations

Maladies de l'appareil locomoteur

Auto-anticorps

Connectivités et vascularites

Maladies de la peau

Annexe

lemerciements

Les auteurs remercient Pr. Falk Hiepe, Dr Susanne Priem, Dr Bruno Stuhimiiller et Dr Bemhard Thiele, du Service Rhumatologie et Immunologie Clinique de la Charité, de leur assistance dans la section laboratoire. Nous sommes tout particulièrement reconnaissants aux Pr. Hans-Eberhard Vôlker et Herrmann Krastel, Service d'Ophtalmologie de l'Université de Heidelberg, pour leurs suggestions utiles et la mise à disposition de diapositives concernant les maladies immunologiques de l'œil. Nous remercions également Pr. Wolfgang Schneider, chef du Service de Pathologie de l'Hôpital Berlin-Buch, pour ses commentaires constructifs et de nombreuses illustrations sur les maladies des reins.

Finalement, nous remercions les personnes suivantes pour avoir mis à notre disposition des illustrations et diapositives de grande valeur : Dr Uwe Pleyer, Service Ophtalmologique de la Charité, Pr. Heidrun Moll, Centre de Recherche sur les Infections de l'Université de Wiirzburg, Pr. Péter Moller, directeur du Service de Pathologie de l'Université d'Ulm, Pr. Michael Humer, Service de Médecine Interne, Université de Gdttingen, Pr. Herwart Otto, directeur du Service de Pathologie de l'Université de Heidelberg, Dr Hans R. Gelderblom, Institut Robert Koch, Berlin, Pr. Hans-Michael Meinck, Service de Neurologie de l'Université de Heidelberg et Dr Thomas Wolfensberger, Hôpital Jules Gonin, Lausanne.

Tableau des abréviations

AA acide aminé
AAM anticorps anti-mitochondne
AAN anticorps antinucléaire
Ac anticorps
ACE *angiolensin convertmg* ***enzyme*** (enzyme de conversion **de** 1 angiotensme)
ACh acetylcholine
Acm anticorps monoclonaux
ADCC *antibod\ dépendent cell* ***mediated*** *cytotoxoclty* (cytotoxicite **cellulaire** dépendante d anticorps)
AEC amino ethylcarbazole
AHAI anémies hemolytiques **auto-immunes**
AHAM anticorps humain anti munn
AINS anti inflammatoires non steroidiens
ANCA *anti neutrophile cytoplasm antlhodies* (anticorps anti cytoplasme des polynucléaires **neur**tophiles)
ARC *AIDS related complex* (complexe **lié** au SIDA)
BALT *broncho associated îymphoid* ***tissue*** (tissu lymphoide associe **aux** bronches)
BCG bacille de Calmette Guénn
BCR récepteur des cellules B
CALLA *common acute lymphoblastic leukemia associated antigen* (antigène associe aux leucémies aiguës lymphoblastiques)
CAM complexe d attaque membranaire
CBP cirrhose biliaire primitive
CD classe de différenciation
CDR *complementary determmmg région* (région déterminant la complémentarité)
CE cellule endotheliale
CEA antigène carcino embryonnaire
CFD cellules folliculaires dendntiques
CFU *colonv formmg unit* (unité de formation des colonies)
CI complexe immun
CK creatine kmase
CL cellules de Langerhans
CLEAR classification des lymphomes européenne/américaine revisée
CM connectivité mixte
CMH complexe majeur d'histocompatibilite
CMV cytomegalovirus
C(n) facteur n du complément
COX cycle» oxygenase
CPA cellule présentatrice de l'antigène
CPS cholangite primitive sclérosante
CREST calcinose maladie de Raynaud œsophagite sclerodactylie telangiectasie
CSF *colonv stimulatmg factor* (facteur stimulant les colonies)
CTL *cylotoxic T lymphocytes* (lymphocytes T cytotoxiques)
CVŒ) *common variable immune deficiency* (déficit immunitaire commun variable)
cyt cytoplasmique
DAB diaminobenzidme
DAF facteur accélérant la dégradation du complément
DC cellules dendntiques
DCI cellules dendntiques **interdigitées**
del deletion chromosomique
DID diabète insuline-dépendant
DPT *diphtena pertussis tetanus* **(diphté**ne coqueluche tétanos)
DT (dans le contexte des vaccins) diphtérie tétanos
EAE *expérimental autoimmune encephalomyelitis* (encephalomyelite auto-immune expérimentale)
EAU *expérimental autoimmune uveoretinitis* (uveite auto immune expérimentale)
EBV virus d Epstem Barr
EGF *epithehal growth factor* (facteur **de** croissance epithelial)
ELISA *enzyme linked immunosorbent assay*
EMA *epithelial membrane antigen* (antigène epithelial membranaire)
ENA *extractable nuclear antigens* (antigène nucléaire soluble)
FACS *florescence activated ceîî sorter*
FAP facteur d activation des plaquettes
PBIP facteur bloquant induit par la progestérone
Fc **(γ-ε)** R récepteur du fragment Fc des inmiunoglobulines 7 a ô u. E
FGF *fibroblast growth factor* (facteur **de** croissance des fibroblastes)
FIM facteur inhibiteur de la migration

FISH hybridation fluorescente in situ
FITC isothiocyanate de fluorescéme
FR facteur rhumatoide
CAD *glutamic acid decarboxylase* (acide glutamique decarboxylase)
GALT *gut-associated lymphoid tissue* (tissu lymphoide associé à l'intestin)
GAM glycoproteine associée à la myéline
GBM *glomerular basai membrane* (membrane basale glomérulaire)
GCDC *germinal cenler dendntic cells* (cellules dendntiques des centres genninatifs)
G-CSF *granulocyle colony-stimulating factor* (facteur stimulant les colonies granulocytaires)
GM-CSF *granulocyte-monocyte colony-stimulatingfactor* (facteur stimulant les colonies monocytaires)
GN glomérulonéphnte
GNM glomérulonéphnte maligne
GNMP glomérulonéphnte membranoproliférative
GPI phosphatidyl mositol glycosylé
GVHD *graft versus host disease* (reaction du greffon contre l'hôte)
GVL *graft versus leukemia effect* (effet du greffon contre la leucémie)
HD Hodgkin
HEV *high endothelial venules* (veinules post-capillaires)
HLA *human leukocyte antigens* (antigènes leucocytaires humains)
HSP *heat shockproteins* (protéines de choc thermique)
HSR hypersensibilité retardée (en anglais : *delayed type hypersensiblilty,* DTH)
HSV herpès simplex virus
HTLV *human T lymphotropic virus* (virus lymphotrophique humain)
ffiST immunoglobuline bloquant la stimulation de la thyroïde
ICAM *intercellular adhésion molécule* (molécule d'adhésion intercellulaire)
ICE *interieukin 1p-convertingenzyme* (enzyme de conversion de l'IL-lp)
IFN interféron
Ig immunoglobuline
IILT immunoglobuline inhibant la liaison à la TSH
IL interleukine
IMLR inhibiteur membranaire de la lyse reactive
inv inversion chromosomique
IP3 mosil tnphosphate
IR immunodiffusion radiale
1RS immunodiffusion radiale **simple**
IST immunoglobuline stimulant la glande thyroïde
mM *immune receptor tyrosine inhibitory motif* (motif tyrosine inhibiteur des récepteurs immuns)
kDa kilodalton
KIR *killer inhibitory* ***receptor*** **(récepteur** inhibiteur des cellules NK)
KIR *killer inhibitory* ***receptors***
L llgand
LAGC lymphome anaplasique **à grandes** cellules
LAID lymphadénopathie angio-immunoblastique avec dysprotéinénue
LAL leucémie aiguë lymphoblastique
LAM leucémie aiguë myélocylaire
LBA lavage broncho-alvéolaire
LCF *leukocyte chemotaxtic factor* (facteur chimiotactique des lymphocytes)
LCL lymphome à cellules lymphoblastiques
LDH lactate déshydrogénase
LED lupus érythémateux disséminé
LFA *lympocyte-function associated antigen* (antigène associé à la fonction des lymphocytes)
LGL *large granular lymphocyte* (grand lymphocyte granulocytaire)
LIT lymphocytes infiltrant les tumeurs
LKM *liver kidney microsomal antibodies* (anticorps dirigés contre les microsomes du foie et du rein)
LLC leucémie lymphoide chronique
LMNH lymphome malin non hodgkinien
LPL leucémie prolymphocytaire
LPS lipopolysacchande
LTR *long terminal repeats* (répétitions longues terminales)
M-CSF *monocyte colony-stimulating factor* (facteur stimulant les colonies **de** monocytes)
MALT *mucosa-associated* ***lymphoid tissue*** (tissu lymphoide associé **aux** muqueuses)
MBG membrane basale glomérulaire
MBP *myelin basic protein* (protéine basique de la myéline)
MCP *monocyte chemoattractant protein* (protéine chimio-attractive des monocytes)
MOUS *monoclonal gammopathy of unknown sigmficance* (gammapathie monoclonale d'étiologie inconnue)
MOG *myelin oligodendrocyte glycoprotein* (glycoproteine de la myéline des oligodendrocytes)

MPO	myéloperoxydase
NF	*nuclear factor* (facteur nucléaire)
NF-AT	*nuclear factor ofactivated cells* (facteur nucléaire des cellules activées)
NGF	*nerve growth factor* (facteur de croissance des nerfs)
NK cells	*natural killer cells* (cellules **tueuses** naturelles)
NPM-ALK	*nucleophosmm-anaplasic lymphoma kinase*
PA	phosphatase alcaline
PALS	*periarteriolar lymphoid* ***sheath*** (gaine lymphocytaire périarténolaire)
PAN	pénarténte noueuse
PBM	protéine basique majeure
PCE	protéine catiomque éosmophile
PCJ	polyarthnte chronique juvénile
PCR	*polymerase chain reaction* (reaction de polymerase en chaîne)
PDGF	*platelet-denved growth factor* (facteur de croissance des plaquettes)
PE	phycoérythnne
PEG	polyéthylène glycol
PFC	*plaque forming cell* (cellule formant une plage)
PJ	polyarthrite juvénile
PIP	phosphatidyl mositol phospholipase
PKC	protéine kinase C
PLIR	protéine liant l'mter-phosphorécepteur
PNN	polynucléaires neutrophiles
PO	peroxydase
Poly-IgR	récepteur des immunoglobulines polyménsées
PPL	protéine protéolipidique
PPR	pseudo-polyarthrite rhizomélique
PR	polyarthnte rhumatoide
PTI	purpura thrombopénique idiopathique
RC	récepteur du complément
RE	réticulum endoplasmique
RFC	réaction de fixation du complément
Rh	Rhésus
RIA	*radio-immunoassay* **(radio-**immunoe&sai)
RR	risque relatif
RS	Reed-Stemberg
RT-PCR	transcnptase mverse-PCR
S	unité de Svedberg
SAA	sérum amyloide A
SAP	sérum amyloide P
SCID	*sévère combined immunodeficiency* (déficit immunitaire combiné sévère)
SIDA	syndrome d'immunodéficience acquise
SPM	système phagocytaire mononucléaire
SRE	système réticulo-endothélial
TAP	*transporter associated with antigen processing* (transporteur associé à l'appretage des antigènes)
TCR	récepteur des cellules T
TdT	désoxynucléotide transférase terminale
TG	thyroglobuline
TGF	*transforming growth factor* (facteur de croissance transformant)
TIL	lymphocytes infiltrant les **tumeurs**
TIVI	thérapie intraveineuse par immunoglobulines
TNF	*tumor necrosis factor* (facteur nécrosant des tumeurs)
t (n:n)	translocation de chromosome n à n
TPO	thyroperoxydase
TSH	hormone thyreotrope
VCAM	*vascular cellular adhésion molécule* (molécule d'adhésion cellulaire vasculaire)
VIH	virus de l'immunodéficience humaine

Système immunitaire

Au bout de 400 millions d'années, l'évolution nous a donné un appareil de défense hautement différencié et adaptable, le système immunitaire. Il nous protège contre les micro-organismes, les matières étrangères et toxiques, et les cellules malignes. L'évolution permanente de ce système a été la condition préalable à la survie des organismes vivants face aux attaques continuelles des milieux intérieurs et extérieurs. Par conséquent, le système immunitaire a appris à éviter les réponses destructrices vis-à-vis des éléments de son propre corps. Par ailleurs, la majorité des réponses immunologiques ont une durée limitée et sont contrôlées par des mécanismes régulateurs qui servent à éviter des réactions excessives.

La distinction entre le périlleux et l'anodin est une tâche essentielle du système immunitaire. Par exemple, les invasions de micro-organismes ou de toxines bactériennes représentent des attaques dangereuses, alors que l'inhalation de pollen ou l'apparition de composants de la nourriture dans le sang sont anodines. La destruction de cellules malignes ou de cellules étrangères, par exemple dans une infection parasitaire, sont souhaitables, mais l'attaque directe des tissus du corps, rencontrée dans une maladie auto-immune, ne l'est pas. Les processus par lesquels le système immunitaire évite cette auto-agressivité sont qualifiés de tolérance. Dans ce contexte, la plupart des lymphocytes spécifiques d'antigènes du soi ubiquitaires sont éliminés par le mécanisme de tolérance centrale qui a lieu au sein des organes lymphoïdes primaires. En cas de structures antigéniques moins abondantes ou restreintes à certaines régions du corps, un autre mécanisme, la tolérance périphérique, prend le relais.

Système immunitaire non spécifique

Les stratégies défensives plus anciennes sont qualifiées de non spécifiques, puisqu'elles sont activées initialement indépendamment de l'agent pathogène en cause. On les appelle aussi mécanismes défensifs non clonaux, parce qu'elles ne nécessitent pas des clones cellulaires particuliers. La peau et sa couverture "ride, le système du complément, les systèmes enzymatiques anti-microbiens et les médiateurs non spécifiques tels que les interférons et les interleukines font partie de ces stratégies. Concernant les défenses cellulaires, le système des monocytes/macrophages et des cellules NK sont à considérer, avec une position entre les mécanismes spécifiques et non spécifiques des cellules NK.

La réaction inflammatoire est un mécanisme défensif non spécifique important qui, par une concertation de composants cellulaires et solubles, facilite une concentration des forces défensives en réponse aux événements. Initialement, le relargage de médiateurs dilate les vaisseaux sanguins et augmente la perméabilité des parois capillaires. Ensuite, les granulocytes envahissent le foyer avant que les macrophages prennent le relais. Les granulocytes représentent le premier front défensif qui élimine une grande partie des agents intrus. Les agents pathogènes restants et les résidus de cette première réaction sont finalement phagocytés par les macrophages.

Système immunitaire spécifique

La réaction inflammatoire initiale pose les jalons de la réaction spécifique. Grâce à un milieu de cytokines spécifiques, cette reaction peut être orientée vers une défense plutôt humorale ou cellulaire. L'extravasion de cellules présentatrices des antigènes dans les organes lymphoïdes provoque la réponse immunitaire systémique et le développement de la mémoire immunitaire. Ces fonctions sont prises en charge par le système immunitaire spécifique qui est composé de lymphocytes B et T. Ces systèmes cellulaires peuvent repondre à leur antigène correspondant de façon extrêmement spécifique et subir une expansion clonale qui est à la base d'une réponse très efficace et de la formation de la mémoire.

A. Structure du système lymphoide

Toutes les cellules du sang se développent a partir de cellules souches plunpotentes de la moelle osseuse Ces cellules sont trouvées a partir de la 8e semaine du développement dans le foie du fœtus, capable d'hématopoiese jusqu'à la naissance Les cellules souches se transforment d'abord en précurseurs du système lymphoide et myéloide Alors que les erythrocytes, granulocytes et thrombocytes partagent certaines formes de précurseurs, les cellules lymphoides forment bientôt une lignée séparée A partir de la 13e semaine du développement, un certain nombre de cellules souches atteignent le thymus et la moelle osseuse, les organes lymphoides primaires La, elles se multiplient et se différencient dans le thymus en lymphocytes **T,** dans la moelle (équivalente a la bourse de Fabncius des oiseaux) en lymphocytes B

Les deux types de lymphocytes sont équipés de structures particulières a leur surface les récepteurs d'antigène, composes de deux glycoprotémes de structure unique pour chaque clone cellulaire Chaque récepteur ne reconnaît et ne lie qu'un antigène spécifique (principe de clef et serrure) Contrairement aux lymphocytes T, les lymphocytes B peuvent se différencier en plasmocytes, en produisant en grande quantité des récepteurs légèrement modifiés et qui sont destinés a la sécrétion sous forme d'anticorps circulant

Dans le thymus, les **lymphocytes T** immatures rencontrent des cellules epitheliales spécialisées, les cellules dendntiques et les macrophages Ce contact permet la sélection et la différenciation des cellules T utiles pour la défense immunitaire Certaines cytokmes (facteurs régulateurs solubles, «messagers» du système immunitaire) jouent un rôle important dans ce processus mterleukines 1, 2, 6 et 7 La grande majorité des lymphocytes - particulièrement ceux potentiellement dangereux pour l'organisme - sont éliminés au cours de cette sélection

Les **lymphocytes B** se développent a partir de cellules souches qui colonisent la moelle osseuse autour de la 14e semaine du développement Les interactions des cellules B avec des cytokmes et les cellules de la charpente de la moelle (cellules stromales) sont essentielles pour ce développement Les mterleukines 1,6 et 7 jouent les rôles les plus importants La moelle osseuse reste le lieu de production des lymphocytes B pendant toute la vie

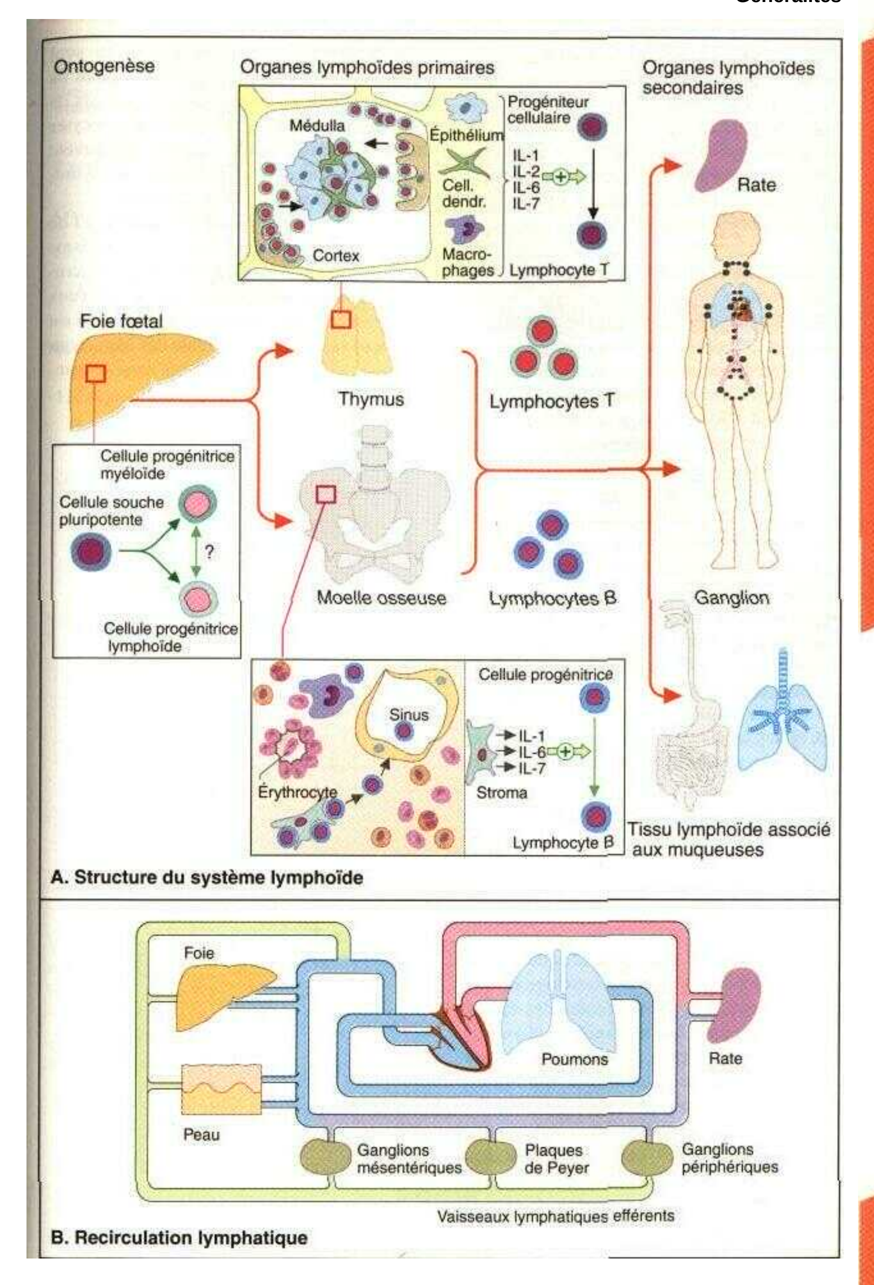
Les lymphocytes B et T matures quittent les lieux de leur différenciation et migrent vers les organes lymphoides périphériques ou secondaires (rate, ganglions et tissus lymphoides associés aux muqueuses)

Le tissu lymphoide associe aux muqueuses *(mucosa associated lymphoid tissue* MALT) est compose d'amas de cellules lymphoides dans le tissu sous-muqueux du tube gastro-intestinal ou des bronches, des voies unnaires et des glandes lacrymales Dans ces tissus, on trouve des structures lymphoides organisées (par exemple, les amygdales ou plaques de Peyer) ainsi qu'un grand nombre de lymphocytes avec une distribution diffuse dans les tissus pencapillaires et pen-endotheliaux

B. Recirculation des lymphocytes

Les cellules du système lymphoide circulent en continu et atteignent, avec quelques exceptions (corps vitre, cerveau, testicules), tout l'organisme Dans les ganglions, la peau et l'intestin, elles empruntent l'endothelium spécialisé des veinules post-capillaires, les *high endothelial venules* (HEV) Les cellules de cet endothélium sont plus hautes que les cellules endotheliales normales et expriment des molécules d'adhésion qui servent comme récepteurs de *homing* (adressage) pour les lymphocytes Repondant aux facteurs chimiotactiques, ces derniers migrent dans le tissu sous-jacent (diapédese) A travers les vaisseaux lymphatiques efférents, qui se joignent pour former le canal thoracique, les lymphocytes atteignent de nouveau la circulation sanguine Les lymphocytes atteignent la rate a travers des artenoles et sinusoïdes et la quittent par la veine splémque

Bases



A. Structure du système lymphoïde

B. Recirculation lymphatique

Bases

Le thymus est 1 organe essentiel de la différenciation et de la maturation fonctionnelle des lymphocytes T Outre la moelle osseuse et la bourse de Fabncius (chez les oiseaux) il est désigne comme organe lymphoide primaire, par distinction des organes lymphoides secondaires tels que la rate les ganglions et les tissus lymphoides associes aux muqueuses

A. Anatomie et développement du thymus

1. Dans l'ontogenèse le thymus se développe à partir de la 3e poche branchiale et migre ensuite vers le mediastin antérieur ou il trouve son emplacement final entre le sternum et les grands vaisseaux II a deux lobes qui se rétrécissent vers les cornes thymiques supérieures et peuvent monter jusqu'à la glande thyroïde

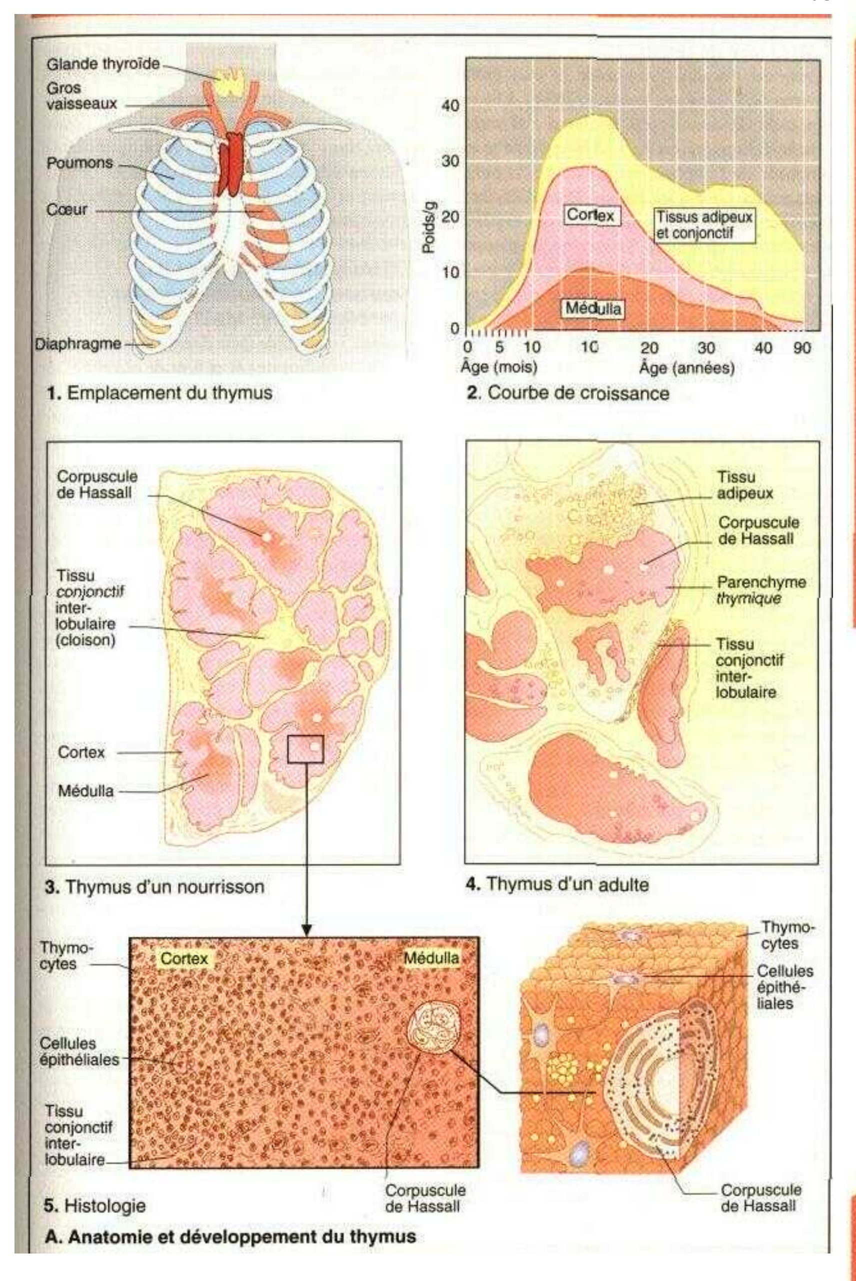
2. Sa taille varie selon 1 âge elle atteint **un** maximum de 40 g a l'âge de dix ans, quand **le** système immunitaire arrive a maturité Ensuite, le parenchyme diminue continuellement Suite à cette mvolution le thymus d un individu âge est majoritairement compose de graisse et de tissu conjonctif Un petit nombre d'îlots de parenchyme lymphoide subsistent *(voir aussi* 3 et 4) L'organe involue est souvent difficile a distinguer du tissu adipeux mediastmal

3. et 4. Chaque lobe thymique est divise **par** des cloisons fibreuses en lobules plus petits **qui** sont composes d'un cortex externe et d'une medulla interne

Le *cortex* contient des amas denses de lymphocytes , une prolifération intense est reflétée par un grand nombre de mitoses En revanche, la densité des cellules lymphoides dans la *medulla* est nettement plus faible Elle contient des structures appelées corpuscules de Hassall qui sont composes de couches cellulaire denses, potentiellement des résidus de cellules epithéliales dégénérées Une barrière intra-thymique similaire a la barrière hemato-encephalique sépare la corticale du sang circulant, alors qu'aucune barrière n'existe pour la médullaire

Pour des raisons fonctionnelles ainsi qu'anatomiques, les cellules T venant a maturité dans le thymus sont souvent désignées *thymocytes* Le profil des marqueurs de surface permet la différenciation immuno-phenotypique des thymocytes et des cellules T matures selon leur stade de développement, les thymocytes sont d'abord très sensibles a la cortisone avant de devenir de plus en plus résistants au cours de leur différenciation Alors que les thymocytes immatures sensibles a la cortisone, se trouvent majoritairement dans la corticale les thymocytes résistants résident dans la medulla

Outre les lymphocytes et les corpuscules de Hassall, des cellules epitheliales au cytoplasme large des cellules dendntiques et des macrophages sont trouves dans le thymus (les deux derniers n étant pas représentes) Le thymus est fortement vasculanse et possède des tissus lymphatiques efferents qui drainent vers les ganglions mediastinaux



A. Anatomie et développement du thymus

A. Structure de la rate

La rate est l'organe lymphoïde le plus grand (environ 1 2 x 7 x 4 cm, poids de 200 g) Elle est composée de deux types de tissus la *pulpe blanche* et la *pulpe rouge* La pulpe blanche est composée de lymphocytes, alors que la pulpe rouge ressemble à une éponge pleine d'erythrocytes et est le lieu de l'élimination des erythrocytes vétustés ou abîmes La rate est enveloppée par une capsule de fibres de collagène Partant de cette capsule, les cloisons de collagène, accompagnées d'artenoles, rayonnent dans le parenchyme splenique La pulpe blanche est localisée dans cette région les lymphocytes T se trouvent autour des artenoles dans la *gaine lymphocytaire péri artenolaire* (PALS) et sont entourés de lymphocytes B qui forment la zone *marginale* Aux limites de la PALS, de nombreuses accumulations de lymphocytes B sont observées *(follicules primaires)* Au cours d'une réaction immunitaire, ces derniers se développent en vrais follicules dotes d'un centre germinatif et d'une enveloppe folliculaire *(follicules secondaires}*

Les cellules arrivent de la circulation dans la région pen-artenolaire riche en lymphocytes T avant de gagner les follicules En passant par la zone marginale et les vaisseaux veineux sinusoïdaux dans la pulpe blanche, elles rejoignent ensuite la circulation *(voir* p 20 et 22)

B. Structure des ganglions

Les ganglions sont situés aux ouvertures des voies lymphatiques et forment un réseau complexe qui draine la peau ainsi que les organes internes Comme la rate, les ganglions possèdent une capsule de fibres de collagène Les ganglions normaux ont une taille de 1 a 15 mm et sont de forme ronde ou en forme de haricot Les voies lymphatiques afférentes pénètrent dans la capsule, passent ensuite sous la capsule sous forme de *sinus marginaux et* se dirigent finalement en tant que *sinus inter-folliculaires* vers le centre du ganglion pour y confluer et former le *sinus de la moelle* La lymphe quitte le ganglion par un seul vaisseau lymphatique efferent qui longe les vaisseaux sanguins

La zone marginale ou *cortex superficiel* du ganglion contient avant tout des lymphocytes B, tandis que les lymphocytes T se trouvent dans la *zone paracorticale* (ou *cortex profond)* sous-jacente Suite à une stimulation antigémque, les amas spongieux de cellules B *(follicules primaires)* se transforment en *follicules secondaires* dans lesquels un centre germinatif d'éléments blastoides (centrocytes et centroblastes) et un manteau de petits lymphocytes peuvent être distingués

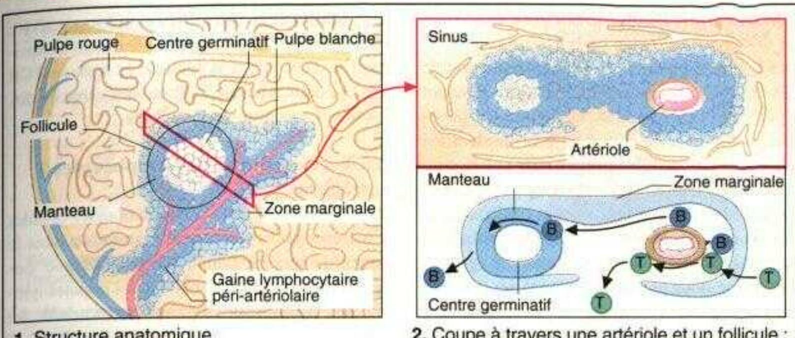
C. Tissu lymphoïde associé aux muqueuses *(mucosa-associated lymphoid tissue :* MALT)

Un tissu lymphoïde peu dense avec de **petits** amas de lymphocytes B et T et de plasmocytes (sécrétant majoritairement des IgA) est trouvé dans la couche sous-muqueuse du tube digestif (GALT) et des voies respiratoires (BALT), des glandes lacrymales et des voies unnaires

Dans le tractus gastro-intestinal, des structures plus complexes telles que les amygdales et les plaques de Peyer sont également observées L'architecture des amygdales rappelle celle d'un ganglion

Les plaques de Peyer de l'iléon terminal sont composées de follicules avec des centres germinatifs et des zones de manteau Dans la région entre les follicules et l'epithelium intestinal qui leur est associé (région du dôme), on trouve de nombreuses cellules présentatrices de l'antigène L'epithelium du dôme est caractérisé par les cellules M qui possèdent de nombreux plis microscopiques sur leur face epithéliale et qui sont spécialisées dans l'incorporation et le transport d'antigènes Sur leur surface apicale, elles sont équipées d'oligosacchandes particuliers De plus, les cellules M peuvent introduire des lymphocytes et les monocytes qui, eux, peuvent mternaliser des antigènes au sein du cytoplasme de la cellule M «hôte»

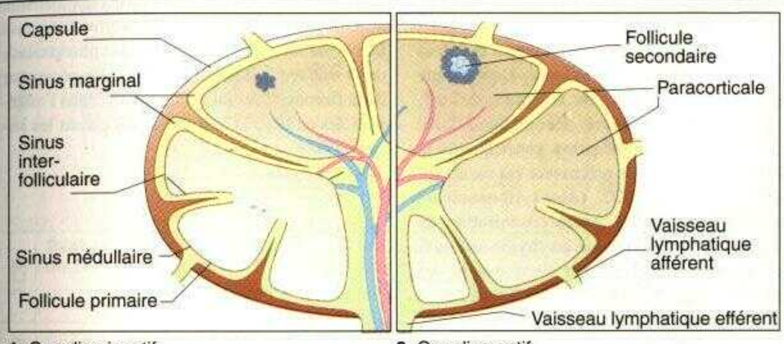
Les lymphocytes T sont distribués dans le tissu inter-folliculaire et souvent aussi dans l'epithelium Le nombre de lymphocytes et de plasmocytes intra-épithéliaux augmente considérablement pendant une inflammation



1. Structure anatomique

2. Coupe à travers une artériole et un follicule ; circulation des lymphocytes

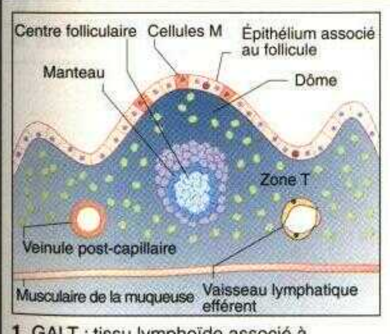
A. Structure de la rate



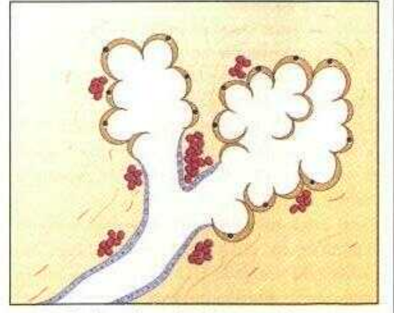
1. Ganglion inactif

2. Ganglion actif

B. Structure des ganglions



1. GALT : tissu lymphoïde associé à l'intestin ; plaque de Peyer



2. BALT : tissu lymphoïde associé aux bronches

C. Tissu lymphoïde associé aux muqueuses

A. Maturation des lymphocytes T

Les *pré-thymocytes* sont les précurseurs des cellules T (lymphocytes T) et viennent à maturation dans la moelle osseuse et le foie fœtal. Pendant la période embryonnaire, le thymus se développe à partir de la 3e poche branchiale ainsi qu'à partir des cellules précurseurs colonisant. La poche constitue la composante épithéliale alors que les cellules précurseurs constituent la composante lymphoide. La cellule épithéliale thymique fournit des hormones de grande importance pour le développement des pré-thymocytes. Arrivées à maturation au sein du thymus, les thymocytes quittent l'organe **pour la** circulation.

B. Étapes du développement des thymocytes

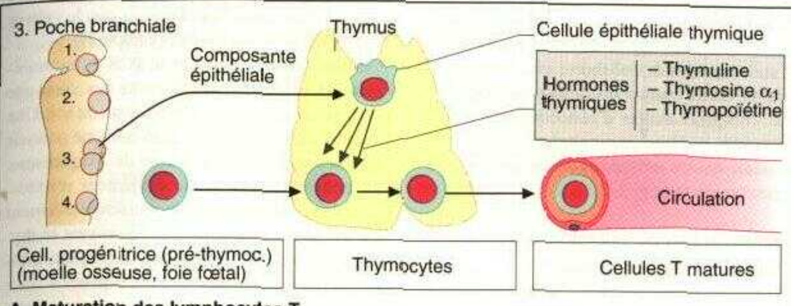
Le développement du pré-thymocyte a lieu dans le *foie fœtal* et la *moelle osseuse.* Déjà à cette étape, un réarrangement du récepteur des cellules T (TCR) est observé, accompagné d'une modification de l'information génétique de la chaîne p. Cette cellule précurseur est caractérisée par l'enzyme *TdT* (désoxyribonucléase transférase terminale). Après colonisation du thymus, elle se transforme en thymocyte précoce qui est caractérisé par l'expression des marqueurs de surface CD2 et CD7 (étape 1 de la différenciation des cellules T). La transcription de la chaîne y du TCR et le réarrangement de la chaîne (3 sont également observés. Ne possédant ni le marqueur CD4 ni le marqueur CD8, ces cellules sont qualifiées de doubles négatives.

À la prochaine étape de maturation (étape II), le thymocyte présente en général le marqueur CD 1, caractéristique des thymocytes, et possède également les deux marqueurs CD4 et CD8 (double positif). De plus, les chaînes a et p du TCR sont exprimées à la surface, en association avec les molécules du complexe du récepteur des antigènes CD3.

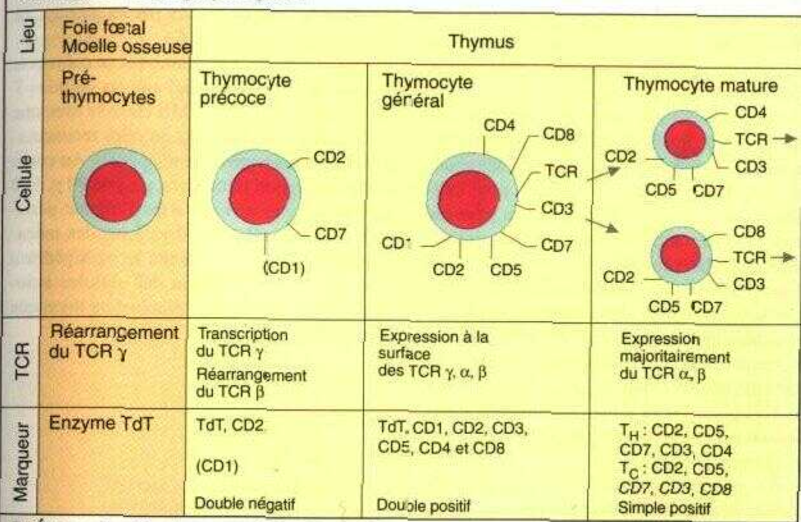
Cette étape est suivie par un pas décisif vers la maturation en cellule T proprement dite. L'expression de l'antigène CD1 est perdue, et les thymocytes se divisent en deux populations qui portent soit le marqueur CD4 soit le marqueur CD8, le premier caractérisant les cellules T auxiliaires *(T helper,* T_H), et le second marquant les cellules cytotoxiques *(cytotoxic T cells,* CTL). Les cellules sont alors dites simples positives. Plus de 99 p. 100 des cellules T matures expriment le TCR a/P à la surface, le reste le TCR γ/δ. Les deux types de TCR ont une capacité distincte à reconnaître des antigènes.

C. Développement des lymphocytes T matures

Une fois libérées dans la circulation, les cellules T matures poursuivent leur maturation dans le sang et le système lymphoïde périphérique. Les *cellules T naïves* circulent hors des organes lymphoides jusqu'à un éventuel contact avec un antigène. Elles portent le marqueur CD45RA Le contact avec l'antigène fait apparaître les *cellules T mémoire* qui expriment CD45RO ainsi que CD29. Tandis que CD45RO est une variante du marqueur commun des leucocytes *(common leucocyte antigen*, *voir* p. 17), une phosphatase de la surface cellulaire, CD29 est un récepteur de la fibronectine, qui est impliquée dans l'adhésion des cellules et leur locomotion dans les tissus.

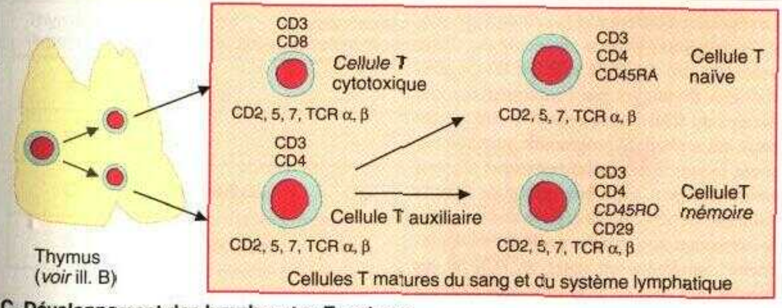


A. Maturation des lymphocytes T



Lieu	Foie fœtal Moelle osseuse	Thymus		
Cellule	Pré-thymocytes	Thymocyte précoce CD2, CD7, (CD1)	Thymocyte général CD4, CD8, TCR, CD3, CD7, CD5, CD2, CD1	Thymocyte mature CD4, TCR, CD3, CD2, CD5, CD7 CD8, TCR, CD3, CD2, CD5, CD7
TCR	Réarrangement du TCR γ	Transcription du TCR γ Réarrangement du TCR β	Expression à la surface des TCR γ, α, β	Expression majoritairement du TCR α, β
Marqueur	Enzyme TdT	TdT, CD2 (CD1) Double négatif	TdT, CD1, CD2, CD3, CD5, CD4 et CD8 Double positif	T_H : CD2, CD5, CD7, CD3, CD4 T_C : CD2, CD5, *CD7, CD3, CD8* Simple positif

B. Étapes du développement des thymocytes



C. Développement des lymphocytes T matures

Bases

Le thymus permet que les cellules libérées dans la circulation soient majoritairement celles qui sont capables de collaborer avec les composants du CMH *(major histocompatibility comptes. :* complexe majeur d'histocompatibilité) de son propre système immunitaire sans qu'elles reconnaissent les substances de son propre organisme comme étrangères.

A. Mécanismes de sélection des cellules T dans le thymus

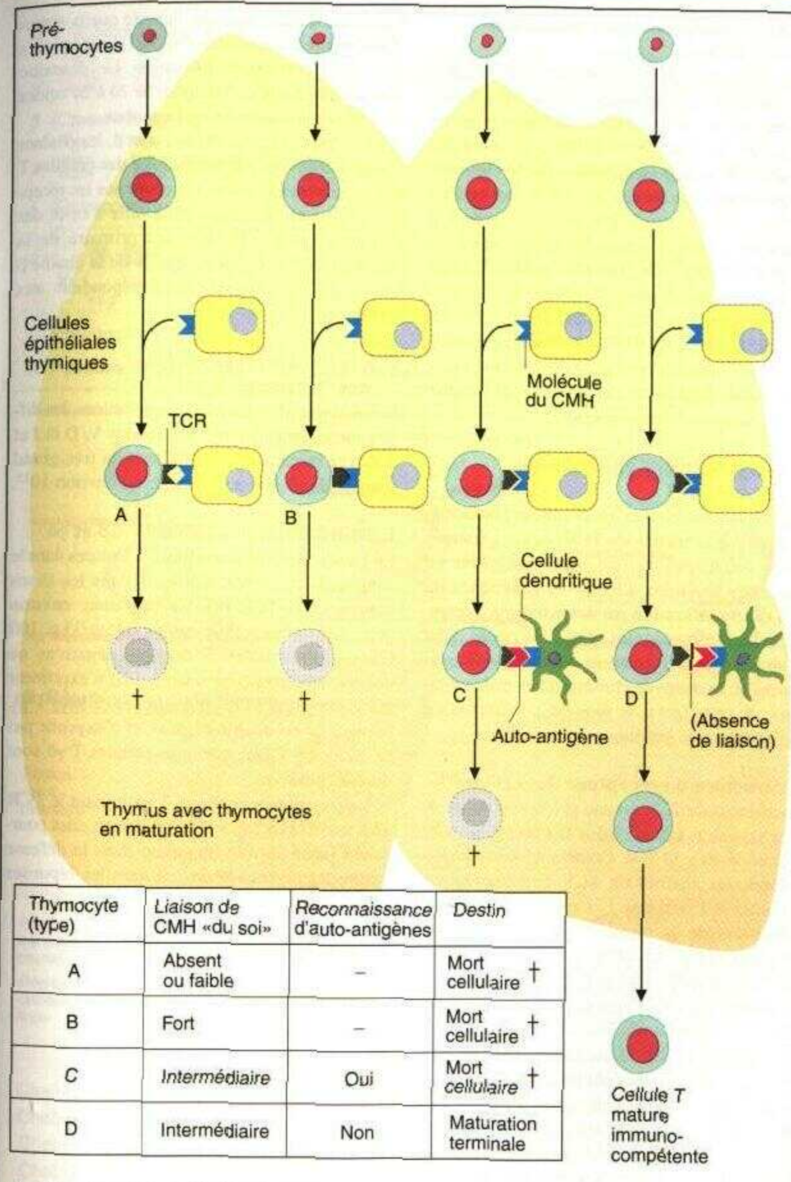
Les pré-thymocytes migrent d'abord dans le thymus et entrent en contact avec les cellules thymiques épithéliales. Le récepteur des cellules T (TCR) se forme et interagit avec les molécules du CMH sur la cellule épithéliale. Les situations suivantes peuvent se produire.

Les thymocytes ne sont pas capables de lier par leur TCR les molécules du CMH de leur organisme (exemple A). Cependant, cette liaison est nécessaire, à titre d'exemple, pour l'élimination des cellules infectées par un virus qui présentent des antigènes viraux sur les molécules du CMH «du soi». Si une telle cellule T incapable de lier les molécules du CMH du soi était le « partenaire » de la cellule infectée, la reconnaissance de l'antigène n'aurait pas lieu et la cellule ne pourrait donc pas être éliminée. Une telle cellule «mal programmée» est inutile pour l'organisme et donc éliminée d'emblée. Cependant, ces cellules ne sont pas tuées mais un programme suicidaire endogène, appelé « mort cellulaire programmée » ou apoptose, se déclenche qui, dans ces circonstances, ne peut être arrêté par des signaux de sauvetage *(voir* p.65).

Le résultat est différent si la cellule T est préparée à collaborer avec la molécule du CMH correcte (du soi). Le TCR peut lier les cellules épithéliales thymiques par l'intermédiaire des molécules du CMH, et la cellule T obtient des signaux qui arrêtent le programme suicidaire et assurent sa survie. La cellule continue alors sa maturation et peut enfin être relarguée dans la circulation. Cependant, la cellule doit au préalable surmonter une barrière protectrice supplémentaire : si la liaison entre le TCR et les molécules du CMH est trop forte, une reaction cytotoxique contre les propres cellules présentatrices pourrait avoir lieu. Dans ce cas, la cellule T est également supprimée (exemple B).

Enfin, il peut arriver que le TCR et les molécules du CMH soient adaptés entre eux, mais que le récepteur reconnaisse un antigène du soi. Une réaction d'une telle cellule auto-immune pourrait entraîner une auto-destruction de l'organisme. Ces cellules T sont donc également rejetées. Cette élimination implique vraisemblablement que les cellules dendritiques colonisant le thymus présentent à leur surface la plupart, mais non pas la totalité, des « auto-antigènes » (voir p. 59). Si une cellule T réagit contre ces antigènes du soi, elle ne recevra pas les signaux de survie et mourra (exemple C).

Ainsi n'arrivent à maturation et ne quittent le thymus en état fonctionnel que les cellules T qui lient la molécule du CMH correcte avec une affinité intermédiaire sans qu'elles reconnaissent des auto-antigènes (exemple D). Au cours de cette sélection rigoureuse, plus de 90 p. 100 des thymocytes arrivant dans l'organe périssent. Outre la sélection thymique, des mécanismes supplémentaires actifs en «périphérie» permettent la suppression des cellules auto-aggressives échappant à l'élimination thymique (v(wp.59B).



Thymocyte (type)	*Liaison de CMH «du soi»*	*Reconnaissance d'auto-antigènes*	*Destin*
A	Absent ou faible	–	Mort cellulaire †
B	Fort	–	Mort cellulaire †
C	*Intermédiaire*	Oui	Mort *cellulaire* †
D	Intermédiaire	Non	Maturation terminale

A. Mécanismes de sélection des cellules T dans le thymus

A. Familles de gènes des récepteurs des cellules T

Les *chaînes a* et *f i* sont les gènes du TCR exprimés le plus fréquemment. Le TCR γ/δ est exprimé sur les cellules T immatures ou bien sur une minorité de cellules T du sang périphérique. Les chaînes ex et ô sont codées sur le chromosome 14 alors que les chaînes p et 7 sont codées sur le chromosome 7. Par analogie avec les immunoglobulines, les segments variables du récepteur T sont codés par des exons différents qui sont liés aux régions constantes des récepteurs par épissage. Par ce biais, une très grande variabilité des récepteurs est produite, qui est accrue par une sélection variable des *éléments J* (chaînes a et p) et par les *segments D* (chaîne P).

B. Réarrangement du récepteur des cellules T

Lors de la construction génétique de l'information pour les chaînes du TCR, des *réarrangements* différents ont lieu, qui impliquent en partie des délétions d'éléments génétiques ou bien des modifications par des échanges inégaux entre les chromosomes. Les *inversions* sont produites par la formation de boucles *(loops)* suivies de cassures de chromosomes et de reliaisons ; de cette façon, le sens de la transcription de l'information génétique est inversé.

C. Structure du récepteur des cellules T

La chaîne a du TCR est une glycoprotéine de 40 à 60 kDa alors que la chaîne p a un poids moléculaire de 40 à 50 kDa. Comme les immunoglobulines, les chaînes du TCR ont des régions variables et constantes. Les extrémités carboxyterminales de la région V (liaison entre les régions V et C) sont codées par un segment J ou, dans le cas de la chaîne p, par un segment D supplémentaire. Les régions V des chaînes a et p ont une longueur de 102 à 119 acides aminés et contiennent deux résidus cystéine qui permettent la formation d'un pont disulfure.

Les régions C des chaînes a et P ont une longueur de 138 à 119 acides aminés ; chacune est composée de quatre domaines fonctionnels qui sont en général codés par des exons différents.

Le domaine aminoterminal contient deux résidus cystéine qui forment un pont disulfure à l'intérieur de la chaîne, de manière que la structure tertiaire ressemble à la région constante des molécules d'immunoglobulines. Le domaine transmembranaire est composé de 20 à 24 acides aminés majoritairement hydrophobes.

À la différence des chaînes a et P, les chaînes y et 8 se trouvent uniquement sur des cellules T qui expriment CD3 mais qui n'ont pas les récepteurs ap. Leur structure ressemble à celle des chaînes *a* et P : la séquence primaire de la chaîne γ est très similaire à celle de la chaîne p alors que les chaînes 8 correspondent aux chaînes a.

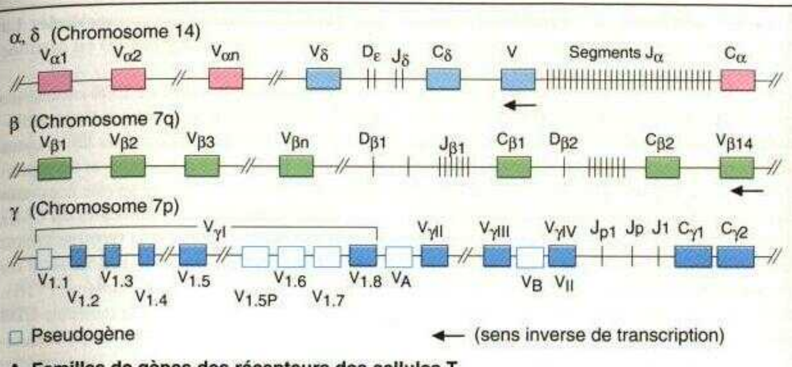
D. Combinaisons possibles des récepteurs T ap

Par analogie avec les immunoglobulines, les différentes combinaisons des éléments V, D et J et d'autres mécanismes produisent un très grand nombre de récepteurs T possibles, environ 10^{15}.

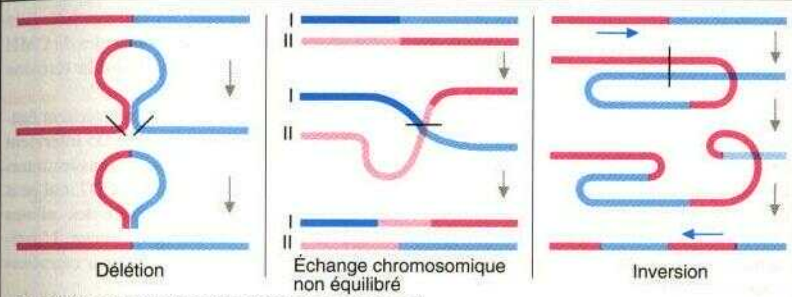
E. Distribution des cellules T ap et γδ

La grande majorité des cellules T matures dans le sang mais aussi des cellules T dans les tissus expriment le TCR a?. En moyenne, environ 66 p. 100 de ces cellules sont $CD4^+$ et 33 p. 100 $CD8^+$. Les cellules T doubles négatives ou doubles positives *(voir aussi* p. 9B) n'expriment que rarement le TCR ap. Parmi les cellules T 78, la majorité est double négative et n'exprime pas le marqueur CD4 ; quelques cellules T 78 sont doubles positives.

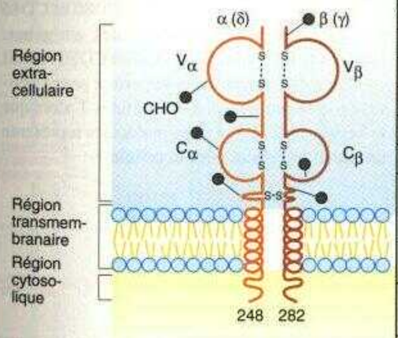
La fonction des cellules T exprimant le TCR 78 n'est pas précisément connue, mais elles pourraient jouer un rôle imponant dans la défense contre les mycobactéries ou dans les réponses aux superantigènes.



A. Familles de gènes des récepteurs des cellules T



B. Réarrangement du récepteur des cellules T



Chaîne α = V-J-C
Chaîne β = V-D-J-C
Chaîne δ = V-D-J-C
Chaîne γ = V-J-C

C. Structure du récepteur des cellules T

Segments de gène	Chaîne α	Chaîne β
V	100	100
D	0	2
J	100	13
Combinais. V×D×J	10^4	2×10^3
Séquences N	10^4	10^4
Somme des combinaisons $\alpha\beta$ possibles		10^{15}

D. Combinaisons possibles du récepteur $\alpha\beta$ des cellules T

		$\alpha\beta$	$\gamma\delta$	
Total :		95p.100	5p.100	
Marqueur : CD4+	CD8⁻	66p.100	<1p.1	
CD4⁻	CD8+	33p.100	25p.100	faible
CD4⁻	CD8⁻	<1p.100	70p.100	
CD4+	CD8+	<1p.100	<12p.100	

E. Distribution des cellules T $\alpha\beta$ et $\gamma\delta$

Outre le récepteur des cellules T, de nombreuses molécules auxiliaires sont requises pour le développement, la différenciation ou l'activation et, enfin, la reconnaissance de l'antigène par les cellules T. Ces dernières interviennent surtout dans la liaison entre les cellules T et les cellules présentatrices des antigènes, ou accessoires. Quelques-unes de ces molécules sont exprimées uniquement par les cellules de la lignée des cellules T, par exemple les molécules du complexe CD3, alors que d'autres sont également trouvées sur les cellules B et les cellules accessoires. Des anticorps monoclonaux permettent la reconnaissance et l'analyse de ces molécules. Cette méthode a apporté des contributions très importantes pour la compréhension de la fonction des cellules lymphoïdes et représente aussi l'un des progrès les plus importants de l'immunologie pour le diagnostic : elle sert à établir l'état immunitaire et à typer les lymphomes. Lors de conférences internationales de consensus, des désignations de validité internationale ont été établies et sont attribuées aux antigènes qui sont nommés «CD» (classe de différenciation) associés à un numéro.

A. Marqueurs de différenciation des cellules T humaines

L'antigène **CD1** se trouve sous les isoformes a, b, c, d, e. Il est exprimé sur les thymocytes corticaux et les cellules dendritiques. La structure des molécules CD1 ressemble à celle des molécules du CMH de classe I. Comme ces dernières, elles forment des complexes avec la β_2-microglobuline. Elles sont probablement impliquées dans la présentation des antigènes lipidiques aux cellules T. Les antigènes lipidiques des mycobactéries peuvent également être présentés par CD1.

La molécule **CD2** est le récepteur pour l'antigène CD58 (LFA-1) et joue un rôle important dans la voie alternative d'activation des cellules T. Elle est un marqueur précoce des cellules T et est exprimée par tous les lymphocytes T et toutes les cellules NK.

Le marqueur **CD3** est composé d'une série de molécules membranaires importantes associées au TCR. La liaison du TCR aux molécules du CMH, événement à l'origine de l'activation des cellules T, n'induit une transduction du signal que si le TCR est associé avec ces molécules. La fonction précise des molécules CD3 est détaillée à la page 17.

L'expression de la molécule **CD4** caractérise les cellules T auxiliaires *(helper)*. Cette molécule est également exprimée par les thymocytes immatures, les cellules accessoires et les granulocytes éosinophiles. Elle joue un rôle important dans l'interaction avec les molécules du CMH de classe II et interagit avec la tyrosine kinase $p56^{lck}$. CD4 est également le ligand pour les virus de l'immunodéficience humaine (VIH). L'antigène CD4 fait pendant à la molécule **CD8** qui est composée de deux chaînes et qui caractérise les cellules T cytolytiques. CD8 se trouve également sur les thymocytes immatures et est faiblement exprimée par les cellules NK. Elle intervient dans la liaison des molécules du CMH de classe 1 et interagit aussi avec la tyrosine kinase $p56^{lck}$.

Les molécules **CD5** et **CD7** caractérisent également les cellules T. Alors que CD5 intervient dans la transduction du signal et dans les interactions cellulaires, la fonction de CD7, qui peut être considérée comme le marqueur des cellules T le plus précoce, est très peu connue. L'antigène CD5 est également exprimé par une sous-population des lymphocytes B.

Les molécules **CD28** et **CD152** (CTLA-4) interagissent avec les molécules CD80 et CD86 sur les cellules présentatrices des antigènes. L'interaction de CD28 avec CD80/CD86 fournit un signal de costimulation important pour l'activation et la prolifération des cellules T alors que la liaison de CTLA-4 à ces molécules représente un signal inhibiteur pour la cellule T.

Molécule	Poids mol. (kD)	Locus génomique	Expression cellulaire	Fonction
CD1a, b, c, d, e (α, β_2m)	43-49	1q22-23	Thymocytes, cellules dendritiques, quelques cellules B (CD1C)	Présentation antigénique (glycolipides)
CD2	50	1p13	Thymocytes, toutes les cellules T, cellules NK	Récepteur de CD58 (LFA-1), activation des cellules T
CD3/TCR (γ, δ, ζ/η, α(δ), β(γ), ε)	CD3γ 25 CD3δ 20 CD3ε 20 *Chaînes* ζ 16 η 22	11q23 11q23 11q23 1q22 1q22	Thymocytes en maturation, cellules T	Transduction du signal après liaison CMH/TCR
CD4	55	12p12	Thymocytes, cellules T auxiliaires, monocytes/macrophages, cellules dendritiques, polynucléaires éosinophiles	Liaison des molécules CMH de classe II
CD5	67	11q13	Thymocytes, toutes les cellules T matures, quelques cellules B	Transduction du signal
CD7	40	17q25	Toutes les cellules de la lignée T	Inconnue
CD8 (α, β)	CD8α 33 CD8β 33	2p12 2p1	Thymocytes, cellules T cytotoxiques, cellules NK (faible, CD8α)	Liaison des molécules du CMH de classe I
CD154 (CD40L)	33	Xq26.3-27.1	Cellules T CD4+ (*après activation*), cellules T CD8+ (sous-population), basophiles	Se lie à CD40, active les cellules B et les cellules dendritiques
CD28	40	2q33	Thymocytes, cellules TCD4+, cellules T CD8+, (sous-population)	Ligand de CD80, CD86 (« signal de costimulation »)
CD152 (CTLA-4)	33	2q33	Cellules T activées	Ligand de CD80, CD86 (régulateur négatif de l'activation des cellules T)

A. Marqueurs de différenciation des cellules T humaines

A. Activation des cellules T : transduction du signal

Suite à son apprêtage *(processing)* intracellulaire *(voir* p. 51), le peptide antigénique est présenté à la cellule T spécifique par les molécules du CMH a et P. La cellule T engage tout d'abord une liaison sous forme de *complexe trimoléculaire (voir* p. 35) impliquant les chaînes a et P. Cette liaison est renforcée par la molécule CD4 ou CD8 respectivement. Ce contact est suivi par la transduction de signaux qui font intervenir avant tout les *molécules* Ç et *T]* du complexe CD3. Outre les molécules CD4 et CD8 (chaîne a), qui interviennent dans la transduction des signaux à travers la *tyrosine kinase* $p56^{lck}$, l'antigène CD45 est particulièrement important. Il est trouvé sous plusieurs isoformes et possède une activité tyrosine phosphatase intracellulaire. Les phosphorylations médiées par les phosphotyrosine kinases représentent donc les premiers pas de l'activation des cellules T, suite aux liaisons du TCR avec son ligand. Les protéines phosphorylées sont ensuite liées par d'autres protéines reconnaissant les tyrosine phosphorylées de façon spécifique. Ces motifs de liaison ont une structure conservée et sont qualifiés de *domaine d'homologie Src-2* (SH2), puisqu'ils ont été identifiés d'abord dans la protéine Src.

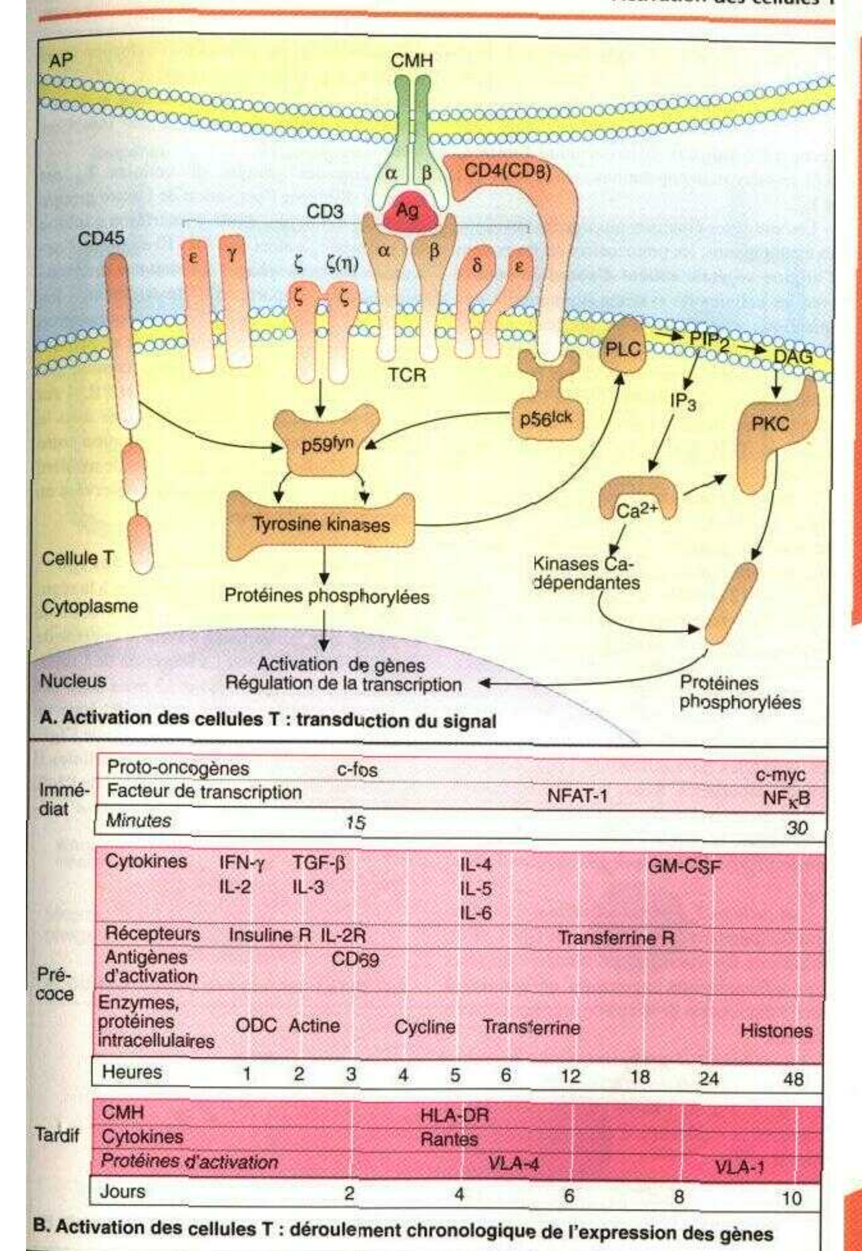
La phosphorylation des résidus tyrosine dans la partie cytosolique d'une protéine membranaire induit donc la fixation de protéines qui contiennent des domaines SH2. Outre CD45, $p58^{fyn}$ et $p56^{lck}$, la *protéine associée à la chaîne* ζ (70 kD) et la *ZAP* (*ζ-associated protein*) kinase sont importantes.

Lors de l'activation, l'enzyme *phosphatidyl inositol phospholipase* (PIP) est stimulée et, à travers d'autres événements, induit une augmentation des concentrations cytosoliques *d'inosil triphosphate* (IP3) et de *diacylgiycérol* (DAG). Ensuite, le niveau intracellulaire de calcium s'accroît de façon importante par mobilisation de dépôts de calcium dans les membranes intracellulaires. L'afflux de DAG et de calcium conduit à l'activation de la *protéine kinase C (PKC)*, une serine thréonine phosphokinase. Finalement, la protéine *ras* produit un proto-oncogène et, par ce biais, des activateurs de transcription tels **que** AP-1 sont activés (voir plus bas). La calmoduline et la calcineurine interviennent également.

Ces événements aboutissent enfin à une activation de gènes, puis à la régulation de la transcription. L'activation de la transcription du gène de l'interleukine 2 (IL-2) joue un rôle crucial dans l'activation des cellules T. Cette activation fait intervenir la conversion d'un facteur de transcription *nuclear factor ofactivated T cells* (NF-AT) d'une forme inactive en forme active par une phosphorylation. Le NF-AT actif se délocalise dans le noyau, puis lie une région spécifique du promoteur de l'IL-2 et, en association avec un autre facteur de transcription, le complexe AP-1, déclenche la transcription du gène de l'IL-2 par l'ARN polymérase II.

B. Activation des cellules T : déroulement chronologique de l'expression des gènes

Lors de l'activation des cellules T, on distingue les événements immédiats, précoces et tardifs. Les protéines intervenant sont d'abord les proto-oncogènes (c-fos et c-myc), puis les facteurs nucléaires et les facteurs de transcription et, enfin, les gènes des cytokines, dans l'ordre cité. Après un délai de plusieurs jours, une expression accrue de molécules du CMH (sur certaines cellules) et de protéines d'adhésion est observée.



A. Activation des cellules T : transduction du signal

B. Activation des cellules T : déroulement chronologique de l'expression des gènes

A. Différenciation des cellules T_H1 et T_H2

Outre la différenciation des cellules T périphériques en cellules naïves et cellules mémoire *(voir* p. 9C), les cellules T ayant rencontre l'antigène subissent une différenciation fonctionnelle en deux sous-populations : les cellules T_H1

Les antigènes étrangers tels que les bactéries, les champignons, les protozoaires ou les pollens d'origine végétale entrent d'abord en contact avec les cellules du système immunitaire non spécifique, c'est-à-dire avec les macrophages, les cellules NK et les mastocytes. La réaction initiale à l'antigène est modulée par la susceptibilité génétique (prédisposition) de l'organisme hôte qui fait intervenir les gènes du complexe CMH, le TCR, mais aussi d'autres facteurs inconnus.

L'apprêtage des antigènes par les cellules de défense non spécifique conduit à une sécrétion de cytokines qui influe fortement sur la réaction immunitaire résultante. Dans ce contexte, l'interleukine 12 sécrétée par les macrophages joue un rôle important. La présentation des antigènes est ensuite prise en charge par les cellules présentatrices des antigènes «professionnelles», surtout les cellules dendritiques. Outre le complexe trimoléculaire formé par le TCR, le peptide et la molécule du CMH, l'interaction entre les molécules B7/1 (CD80) et CD28 est d'une grande importance. Selon les cytokines dominantes et les voies d'apprêtage de l'antigène empruntées, la cellule T initialement non déterminée (T_H0) se développe en cellules T_H1 ou

kine 2, l'interféron 7, le TNF-p et le GM-CSF et, en activant des macrophages, stimulent des réactions inflammatoires importantes, qui permettent ainsi l'élimination de micro-organismes intracellulaires.

Les *cellules T_H2* produisent surtout l'interleukine 4 et l'interleukine 5 (mais aussi l'IL-3, l'IL-6, l'IL-7, l'IL-8, l'IL-9, l'IL-10, l'IL-14) et induisent la production d'anticorps par les cellules B.

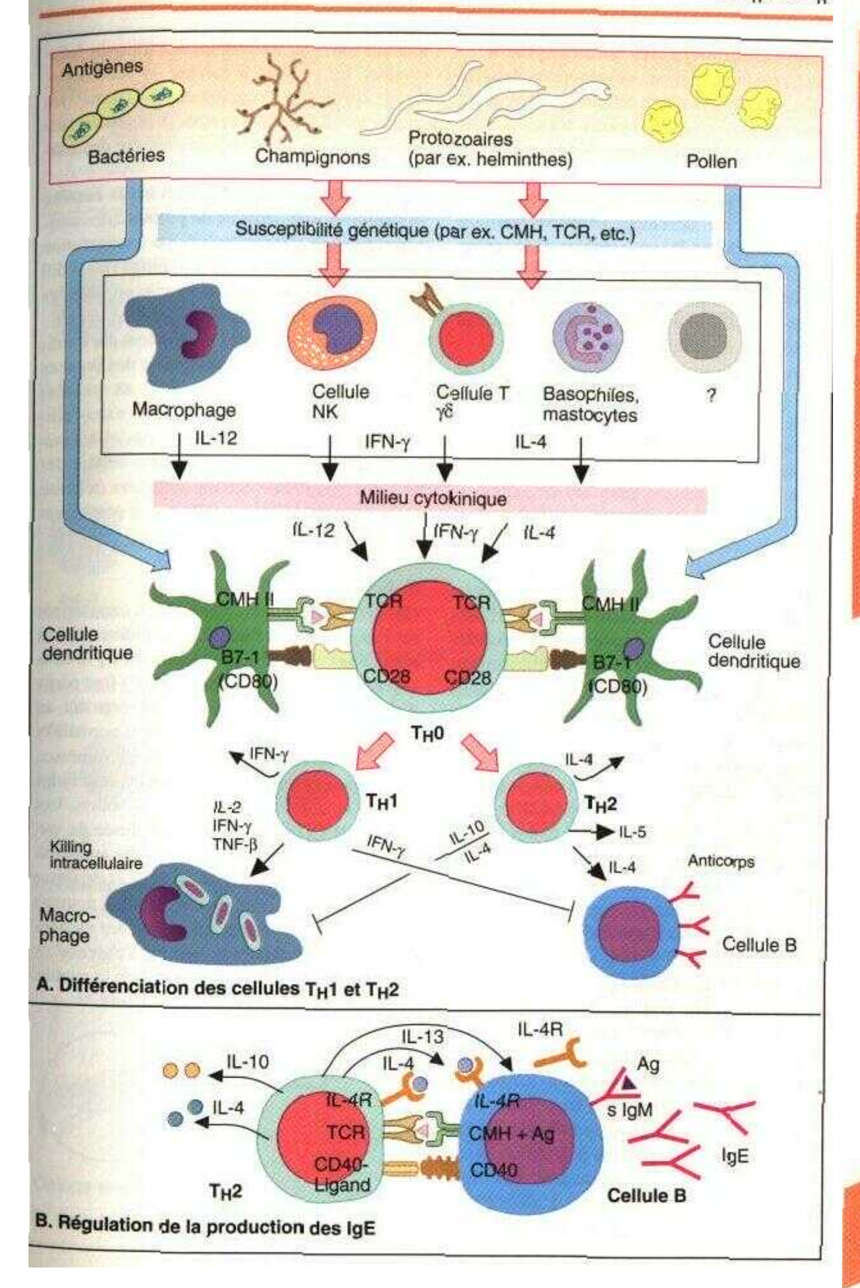
Ces événements ont été examinés en détail dans le modèle de l'infection par les leishmanies. Selon le profil des cytokines produites, des souches de souris différentes montrent une maîtrise variable de cette infection : l'induction d'u profil T_H1 par le contact avec le pathogèn assure la survie des souris, alors que la domi nance de cellules T_H2 mène à une infectio létale.

Chacun des groupes de cellules T_H es capable d'inhiber l'activation de l'autre group par leurs cytokines. Ainsi, l'interféron y inhib les cellules T_H2 alors que l'IL-10 empêche l'ac tivation des macrophages et induit une immuno suppression importante. Inversement, le cytokines typiques de chaque sous-populatio de cellules T_H ont un effet positif et amplifian sur cette même sous-population, comme pa exemple l'IL-2 sur les cellules T_H1 et l'IL-4 su les cellules T_H2. Néanmoins, au moins dans l système de défense humain, la séparation entr les sous-populations n'est pas stricte, de manièr que des transitions graduelles sont observées e fonction des pathogènes.

B. Régulation de la production des IgE

Les cellules T_H2 contribuent fortement à la régu lation de la production de l'IgE. L'activation d la cellule B se fait surtout à travers le système d CD40 et de son ligand. La sécrétion de l'inter leukine 4 et de l'interleukine 13 mais aussi de récepteurs solubles de l'IL-4 (IL-4R) joue u rôle supplémentaire dans la production de l'Ig L'IL-4 entraîne la différenciation des cellules en plasmocytes produisant de l'IgGl et de l'Ig alors que l'IL-13 induit la production d'anti corps des sous-types IgG4 et IgGE.

Bases



A. Différenciation des cellules T_H1 et T_H2

B. Régulation de la production des IgE

Développement et différenciation des lymphocytes B

A. Développement des lymphocytes B

Les lymphocytes B se développent dans la moelle osseuse à partir de cellules souches pluripotentes sous l'effet de signaux donnés par les cellules stromales (cytokines solubles, contact intercellulaire).

La cellule progénitrice B (pro-B) est la première étape du développement des cellules B. Les cellules pro-B sont capables de se renouveler ; elles expriment des antigènes associés aux cellules souches (CD34 et CD117) ainsi que les antigènes CD 19 et CD22 (ce dernier restreint au cytoplasme) spécifiques de la lignée B.

L'étape suivante du développement est le début de la synthèse de l'immunoglobuline : les chaînes lourdes des immunoglobulines IgM (chaîne μ) deviennent alors détectables dans le cytoplasme des cellules pré-B. L'étape de différenciation suivante est qualifiée de cellule B naïve *(virgin B cell)* puisque les cellules n'ont pas encore rencontré des antigènes étrangers. Ces cellules expriment des molécules entières d'IgM à leur surface. La suite de la différenciation est contrôlée par l'antigène : les cellules immatures périssent par apoptose quand leurs immunoglobulines fixent des auto-antigènes qui sont probablement présentés par les cellules stromales de la moelle osseuse (délétion clonale ou anergie clonale). Les autres cellules quittent la moelle à cette étape de maturation et migrent d'abord vers les zones riches en cellules T des organes lymphoi'des périphériques. Une nouvelle sélection a maintenant lieu : toutes les cellules qui n'obtiennent pas un signal de survie de la part des cellules T sont éliminées par apoptose. Les cellules B restantes migrent vers les ganglions exprimant à leur surface des immunoglobulines IgD ainsi que les antigènes de différenciation CD21, CD22, CD23 et CD37. Ces cellules recirculent comme cellules folliculaires circulantes entre la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires jusqu'à ce qu'elles rencontrent un antigène correspondant. En général, cela a lieu dans la zone riche en cellules T des ganglions ou dans le tissu lymphoïde associé aux muqueuses. Les cellules B se différencient alors en plasmocytes produisant des IgM (réponse primaire des cellules B). L'affinité pour l'antigène de ces anticorps de type IgM reste faible. Lorsqu'elles rencontrent des complexes immuns fixés par les cellules dendritiques folliculaires, les cellules B suivent un développement spécifique supplémentaire dans les ganglions (réaction des centres germinatifs, *voir aussi* p. 22) qui a pour but de produire des anticorps de plus haute qualité.

La réaction des centres germinatifs confère aux cellules B la capacité de produire des anticorps d'autres classes *(switch,* ou commutation de classes). Par ailleurs, la maturation finale des plasmocytes a lieu dans la moelle ou dans les muqueuses du tube gastro-intestinal.

Une partie des cellules B stimulées par l'antigène migre vers la zone marginale des organes périphériques et se différencie en cellules $CD39^+$ et IgD- et CD23- (cellules B extra-folliculaires). A la différence de la majorité des cellules B, ces dernières peuvent reconnaître des hydrates de carbone comme antigènes (réponse indépendante des cellules T), mais produisent des anticorps IgM de faible affinité.

B. Cellules B $CD5^+$

Une petite fraction de cellules B est caractérisée par l'expression de l'antigène de différenciation associé aux cellules T CD5 (antigène Ly-1 de la souris). Ces cellules B (fraction Bl[4]') font partie d'une population séparée qui diverge tôt au cours de l'ontogenèse de la lignée B normale et colonise les espaces pleuraux et péritonéaux. L'existence de cette sous-population de cellules B n'a été confirmée que chez la souris. Les cellules B $CD5^+$ ont une longue durée de vie, peuvent se renouveler et sécrètent des auto-anticorps poly-réactifs de faible affinité et de classe IgM. L'autoréactivité de ces cellules pourrait être due à leur différenciation dans les espaces pleuraux et péritonéaux où, en l'absence de contact avec les cellules stromales de la moelle, la délétion clonale ne peut se produire.

CD34 CD19
CD117
CD22 CD10
Pro-B

CD38
Plasmocyte

Sous-muqueuse de l'intestin

CD19 CD20 CD38
CD10
Pro-plasmocyte

Pro-B
Plasmocyte
Pré-B
B « naïve »
Moelle osseuse : production primaire de cellules B

Cellule B folliculaire circulante
Sang périphérique

Follicule
Zone marginale
Pro-PC
Antigènes
Cellule B folliculaire circulante
Zone T
Cellule B extra-folliculaire
Apoptose
B « naïve »
Organes lymphatiques secondaires : prolifération de cellules B induite par l'antigène

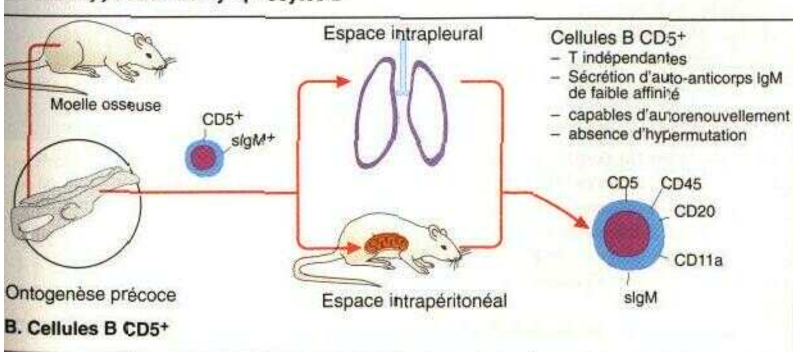
CD20 CD22
CD19
cyt-µ
Pré-B

CD20 CD21
CD19 CD22
sIgM
B « naïve »

CD20 CD21
CD19 CD22
CD23
CD37
sIgM
sIgD
Cellule B follliculaire circulante

CD20 CD21
CD19 CD22
CD39
sIgM
CD11c
Cellule B extra-folliculaire

A. Développement des lymphocytes B



B. Cellules B CD5+

A. Activation des cellules B : réaction du centre germinatif

Les follicules lymphoi'des au repos, tels que ceux dans les ganglions fœtaux, sont composés d'un reseau de cellules folliculaires dendritiques (CFD) qui sont en contact avec de petites cellules B folliculaires exprimant IgM et IgD à leur surface. Suite aux contacts avec un antigène, des follicules lymphoïdes secondaires caractérisés par l'existence de centres germinatifs sont formés. Trois jours après le contact avec un antigène, une croissance exponentielle de cellules B dans le centre des follicules est observée ; ces cellules se développent d'abord en grandes cellules avec un cytoplasme abondant (blastes B primaires), qui poussent les petites cellules au repos vers la zone marginale des follicules. Quelques jours plus tard, les blastes s'accumulent dans la région basale du follicule (*zone foncée* du centre germinatif). Dans cette région, les dendrites cytoplasmiques des CFD forment un réseau fin et spongieux. Les blastes (centroblastes) se divisent en moyenne une fois toutes les sept heures; néanmoins, leur nombre n'augmente pas puisqu'ils se transforment immédiatement en petites cellules avec un noyau globulaire (centrocyte) et quittent la zone foncée. Ces centrocytes forment la *wne claire* du centre germinatif dans laquelle ils entrent en contact avec un réseau dense de cellules dendritiques. Une grande partie des centrocytes meurt par apoptose, surtout dans la région avoisinante la zone foncée. De nombreux macrophages remplis de noyaux apoptotiques phagocytés *(tingible bodies)* en témoignent. La réaction du centre germinatif dure environ 3 semaines; après deux à trois mois, un faible nombre de blastes B (blastes B secondaires) se trouve dans le centre d'un follicule «vide»,

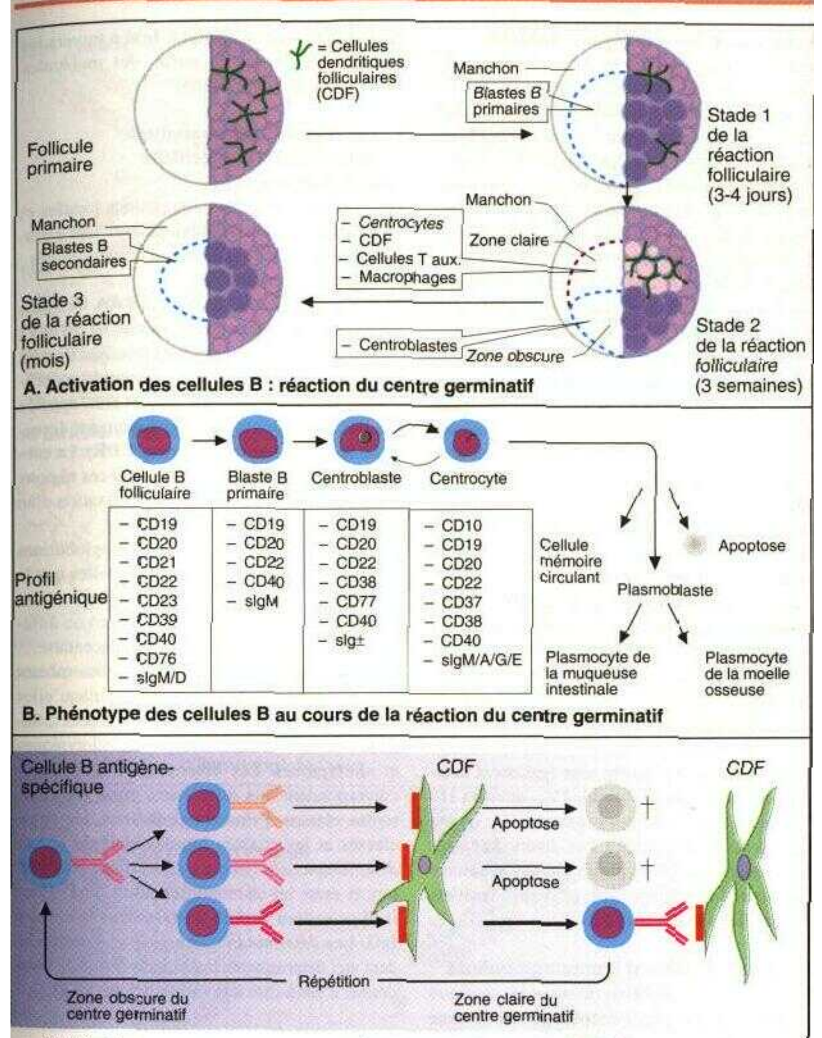
B. Phénotype des cellules B au cours de la réaction du centre germinatif

Les centroblastes et centrocytes montrent une forte expression du marqueur CD38 ; à la différence des cellules B folliculaires et extra-folliculaires, ils ont perdu les marqueurs CD23 et CD39. Les centroblastes expriment également le marqueur CD77.

L'hypermutation somatique dans les centroblastes est associée à un arrêt transitoire de la transcription des gènes des immunoglobulines. Les centroblastes sont donc Ig négatifs à leur surface. Les centrocytes réexpriment des immunoglobulines et peuvent ainsi reconnaître les antigènes sur la membrane des CFD. Ils peuvent se différencier de nouveau en centroblastes mais aussi en cellules B mémoire ou en plasmoblastes qui se différencient finalement en plasmocytes dans la moelle osseuse ou dans les muqueuses du tube gastro-intestinal.

C. Sélection d'anticorps de haute affinité par hypermutation dans le centre germinatif

Les centroblastes montrent un taux de mutation dans les gènes des immunoglobulines extrêmement élevé (hypermutation somatique) qui permet de produire des anticorps d'affinité variable. Sous forme de centrocytes, ils migrent vers la zone claire du centre germinatif, où une interaction de forte affinité avec une CFD présentatrice d'un antigène est nécessaire à leur survie. Les cellules T de la zone claire fournissent aux centrocytes un signal de survie supplémentaire à travers l'antigène CD40. Ils retournent alors dans la zone foncée et entrent dans une nouvelle phase de division sous forme de centroblastes. Les mutations ponctuelles peuvent accroître l'affinité des immunoglobulines de surface pour l'antigène. Par exemple, la substitution d'un seul acide aminé peut augmenter l'affinité d'un facteur 10. Ce mécanisme sert donc à sélectionner des cellules B produisant des anticorps de haute affinité bien adaptés à l'antigène.



A. Activation des cellules B : réaction du centre germinatif

B. Phénotype des cellules B au cours de la réaction du centre germinatif

C. Sélection d'anticorps de haute affinité par hypermutation dans le centre germinatif

A. Structure des immunoglobulines

Les immunoglobulines sont les récepteurs de l'antigène des cellules B. Elles sont exprimées à la surface de cellules B matures, et produites et sécrétées dans le sang par les plasmocytes, les cellules B en fin de différenciation. Les immunoglobulines sont des glycoprotéines composées de deux chaînes lourdes identiques (H : *heavy cham)* et de deux chaînes légères identiques (L : *light chain).* Ils ont un poids moléculaire de 50 à 70 000 Da et 25000 Da respectivement. Les chaînes légères possèdent deux formes différentes : kappa (K) et lambda (λ).

Les résidus cystéine forment des ponts entre les chaînes d'une immunoglobuline. Le clivage d'une molécule d'immunoglobuline par l'enzyme papaine produit deux fragments identiques capables de fixer l'antigène (fragment Fab : fragment fixant l'antigène) et un fragment Pc ne pouvant pas lier l'antigène (Fc : cristallisable). Les fragments Pc contiennent des sites de fixation du facteur du complément C1q *{voir aussi* P. 52).

Les chaînes légères sont composées de deux domaines de taille similaire : la partie constante (C_L) montre peu de variabilité entre les diverses immunoglobulines, alors que la partie variable (VjJ) est caractérisée par une variabilité extrême de la séquence primaire. Les deux domaines sont composés d'environ 110 acides aminés (AA). Les chaînes lourdes sont également composées d'un domaine variable (V_H, environ 110 AA) et de trois domaines constants (C_H; quatre dans le cas d'IgM et IgE). Les divers domaines des immunoglobulines possèdent des structures globulaires similaires avec plusieurs feuillets antiparallèles et des ponts disulfure.

B. «Superfamille» d'immunoglobulines

Des domaines globulaires de structure similaire caractérisent une série de molécules du système immunitaire : la superfamille d'immunoglobulines. Outre les immunoglobulines, de nombreuses molécules font partie de cette famille : le récepteur des cellules T (TCR), les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classes 1 et II, certaines molécules impliquées dans les interactions cellulaires telles que CD4, CD8, CD 19 et CD22, le récepteur des immunoglobulines polymériques (poly-IgR) qui permet le passage d'IgA et d'IgM à travers les cellules épithéliales et, enfin, des molécules d'adhésion telles que CD56.

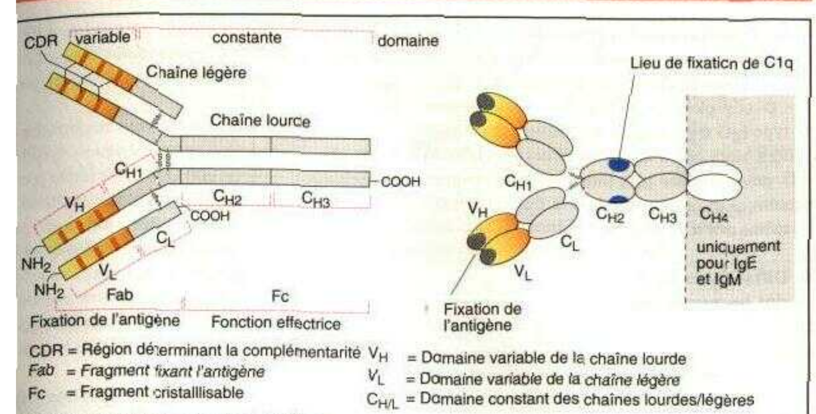
C. Les régions hypervariables déterminent la spécificité pour l'antigène

Les domaines variables des chaînes lourdes et légères contiennent des régions avec une variabilité extrême de la séquence d'acides aminés : **les** régions hypervariables.

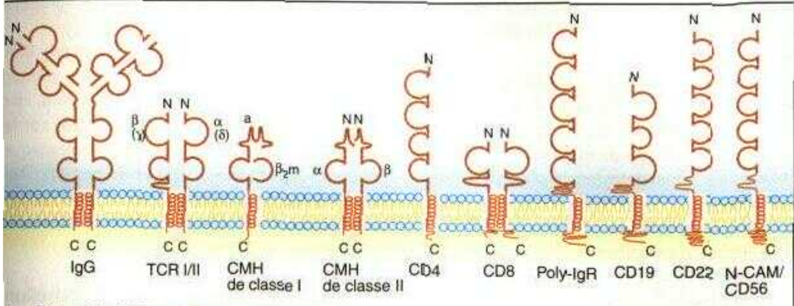
Il s'agit de segments de 6 à 8 AA localisés respectivement autour des positions 30, 50 et 93 des chaînes légères ou des positions 32, 55 et 98 des chaînes lourdes. Ils déterminent la spécificité de la liaison de l'antigène et sont appelés régions déterminant la complémentarité *(complementarity determining région,* **CDR).** La substitution d'un seul acide aminé dans ces régions peut avoir un effet important sur la fixation d'un antigène.

La partie constante des immunoglobulines déclenche les fonctions effectrices telles que la fixation du complément, l'interaction avec des récepteurs spécifiques (récepteurs Fc) de différentes cellules ou le transfert transplacentaire.

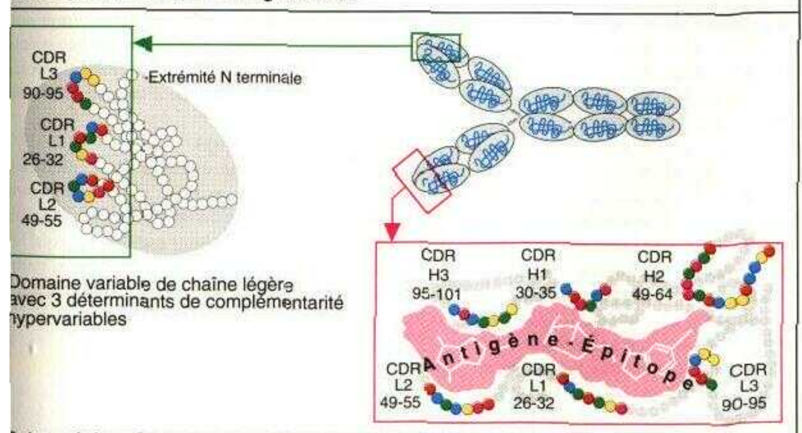
Les immunoglobulines peuvent elles-mêmes être reconnues comme antigènes puisqu'elles possèdent trois déterminants antigéniques différents : les déterminants isotypiques, allotypiques et idiotypiques. Les *déterminants isotypiques* correspondent aux différences entre les différentes classes d'immunoglobulines, les sous-classes et les chaînes lourdes et légères. Les *déterminants allotypiques* déterminent les différences entre les immunoglobulines d'un même isotype et sont surtout trouvés dans le cas des IgG. Les *déterminants idiotypiques* correspondent aux déterminants individuels d'un anticorps donné, c'est-à-dire à la variabilité des CDR.



A. Structure des immunoglobulines



B. «Superfamille» d'immunoglobulines



C. Les régions hypervariables déterminent la spécificité pour l'antigène

Bases

A. Électrophorèse des protéines

Les protéines du sérum peuvent être séparées dans un champs électrique en albumines, α_1-, α_2-, p- et γ-globulines. Les immunoglobulines de type IgG migrent dans la fraction des γ-globulines alors que d'autres Ig, avant tout IgM et IgD, possèdent une plus faible mobilité électrophorétique et se trouvent dans la fraction des fi- ou même des α_2-globulines.

B. Différentes formes des immunoglobulines

Les anticorps circulants sont produits et sécrétés par les plasmocytes de la moelle osseuse et le tissu lymphoïde associé aux muqueuses. Les immunoglobulines IgA dominent et protègent contre des bactéries dans la salive, dans les sécrétions du système bronchique et des voies urinaires, dans les larmes, le colostrum et le lait maternel.

Les cellules B matures expriment des immunoglobulines à leur surface. Une partie des immunoglobulines est liée à d'autres cellules, **en** général par des récepteurs Fc (granulocytes, mastocytes, monocytes/macrophages, cellules épithéliales).

C. Immunoglobulines : structure et caractéristiques

Les immunoglobulines IgG fournissent la plupart des immunoglobulines du sérum. On distingue quatre sous-classes : IgGl, IgG2, IgG3, IgG4. Ces sous-classes se distinguent par leurs chaînes y distinctes (y, à γ_4). Les chaînes lourdes sont composées d'un domaine variable et de trois domaines constants. Les IgG ont un poids moléculaire d'environ 150 kDa; les chaînes légères (environ 212 AA) contribuent à environ 23 kDa tandis que les chaînes lourdes (environ 450 AA) contribuent à 50 à 70 kDa selon la sous-classe. L'IgG3 possède un poids moléculaire plus. élevé que les autres IgG, dû à une longue série de ponts disulfure dans la région dite *hinge* ou de jonction. L'IgG3 fixe aussi le complément de façon très efficace.

Les immunoglobulines IgA du sérum sont en général monomériques à l'exception de 15 p. 100 sous forme de dimères et d'une faible proportion de polymères. Les dimères IgA sont liés par une chaîne J. On distingue deux sous-classe d'IgA : IgAl et IgA2. Elles possèdent un nombre différent de ponts disulfure dans la région *hinge*. Les IgA sont fortement glycosylées et ne peuvent pas fixer le complément.

Les molécules d'IgM forment majoritairement des complexes pentamériques (poids moléculaire d'environ 900 kDa) ; une faible proportion forme d'autres complexes multimériques ou reste monomérique. Cet isotype représente les immunoglobulines «classiques» de surface sur les cellules B matures. Les IgM Possèdent quatre domaines constants et sont assemblées en complexes pentamériques par l'intermédiaire de chaînes J. L'IgM fixe le complément avec une haute affinité.

L'IgD est une autre immunoglobuline fréquemment trouvée à la surface des cellules B humaines ; sa fonction précise dans le sérum est inconnue.

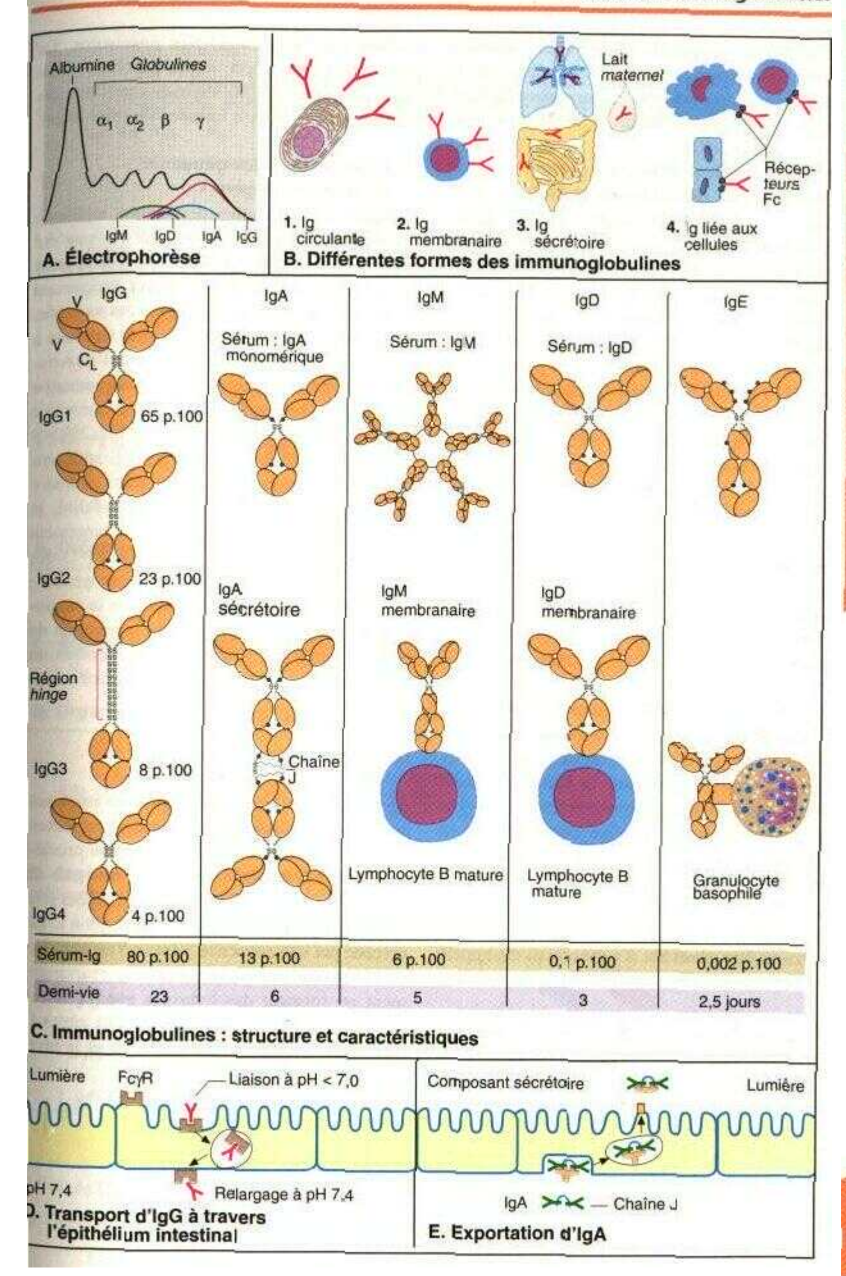
La concentration d'IgE libre détectable dans **le** sérum est très faible. L'IgE se lie aux granulocytes basophiles et aux mastocytes et peut, chez les personnes allergiques, être détectée sur les Cellules épithéliales des muqueuses bronchiques **et** gastro-intestinales. L'IgE est importante dans **la** défense contre les parasites et joue un rôle crucial dans les léactions d'hypersensibilité immédiate (voir p. 57).

D. Transport d'IgC à travers l'épithélium intestinal

Les molécules l'IgG du lait maternel sont internalisées par des cellules épithéliales spécialisées dans l'intestin du nourrisson puis relarguées dans le sang à l'aide d'un gradient de pH.

E. Exportation dIgA

Les molécules d'IgA destinées **à la sécrétion** forment des dimères associés à une composante sécrétoire (environ 70 000 Da) : cette dernière est une partie du ré:epteur membranaire qui fixe 1 ' IgA à la face extniuminale des cellules épithéliales. Le réceptem est ensuite clivé, et la partie liant l'IgA est relaiguée avec cette dernière.


Albumine
Globulines
α_1 α_2 β γ
IgM IgD IgA IgG
A. Électrophorèse
1. Ig circulante
2. Ig membranaire
Lait maternel
3. Ig sécrétoire
Récepteurs Fc
4. Ig liée aux cellules
B. Différentes formes des immunoglobulines
IgG
V
V
C_L
IgG1 65 p.100
IgG2 23 p.100
Région hinge
IgG3 8 p.100
IgG4 4 p.100
IgA
Sérum : IgA monomérique
IgA sécrétoire
Chaîne J
IgM
Sérum : IgM
IgM membranaire
Lymphocyte B mature
IgD
Sérum : IgD
IgD membranaire
Lymphocyte B mature
IgE
Granulocyte basophile
Sérum-Ig 80 p.100 13 p.100 6 p.100 0,1 p.100 0,002 p.100
Demi-vie 23 6 5 3 2,5 jours
C. Immunoglobulines : structure et caractéristiques
Lumière
FcγR
Liaison à pH < 7,0
pH 7,4
Relargage à pH 7,4
D. Transport d'IgG à travers l'épithélium intestinal
Composant sécrétoire
Lumière
IgA
Chaîne J
E. Exportation d'IgA

Bases

L'organisme humain peut produire environ 10^8 à 10^9 anticorps différents. Cette diversité est due au grand nombre de gènes qui codent les régions variables des immunoglobulines.

A. Organisation et réarrangement des gènes des immunoglobulines H

Les gènes des chaînes lourdes (H) des immunoglobulines sont localisés sur le chromosome 14. Dans la configuration germinale trouvée dans les cellules immatures, ces gènes sont organisés en quatre segments séparés : les AA 1 à 95 des régions variables (V) sont codés par environ 50 gènes V fonctionnels, puis les AA 96 à 101 par 10 à 30 gènes D (D : diversité) et enfin les AA 102 à 110 par 6 gènes J (J : jonction). La partie constante (C) de la chaîne lourde est codée par 9 gènes supplémentaires : µ pour IgM, γ1 pour IgGl, y2 pour IgG2, etc. Chaque gène V est précédé d'une séquence L (L : leader). Pendant la maturation, un gène D est joint à un segment J par délétion de l'ADN intermédiaire (réarrangement D-J). La séquence DJ et le gène de la partie constante de l'IgM (C-u) sont transcrits en ARNm, donnant lieu à une protéine DJ-Cu transitoire *(voir aussi* p. 30). Plus tard, la séquence d'un gène V avec son segment L est joint au segment DJ réarrangé par une nouvelle délétion (rearrangement VDJ). La transcription de ce gène réarrangé permet maintenant la synthèse d'une protéine VDJ-Cu ; après clivage de la séquence L, cette protéine correspond à la chaîne lourde µ de l'immunoglobuline. Par réarrangement des divers gènes V, D et J, environ 3 000 à 9 000 séquences primaires différentes de la partie variable des chaînes lourdes peuvent être générées. Ce processus est appelé recombinaison somatique.

B. Organisation des gènes de la chaîne légère K

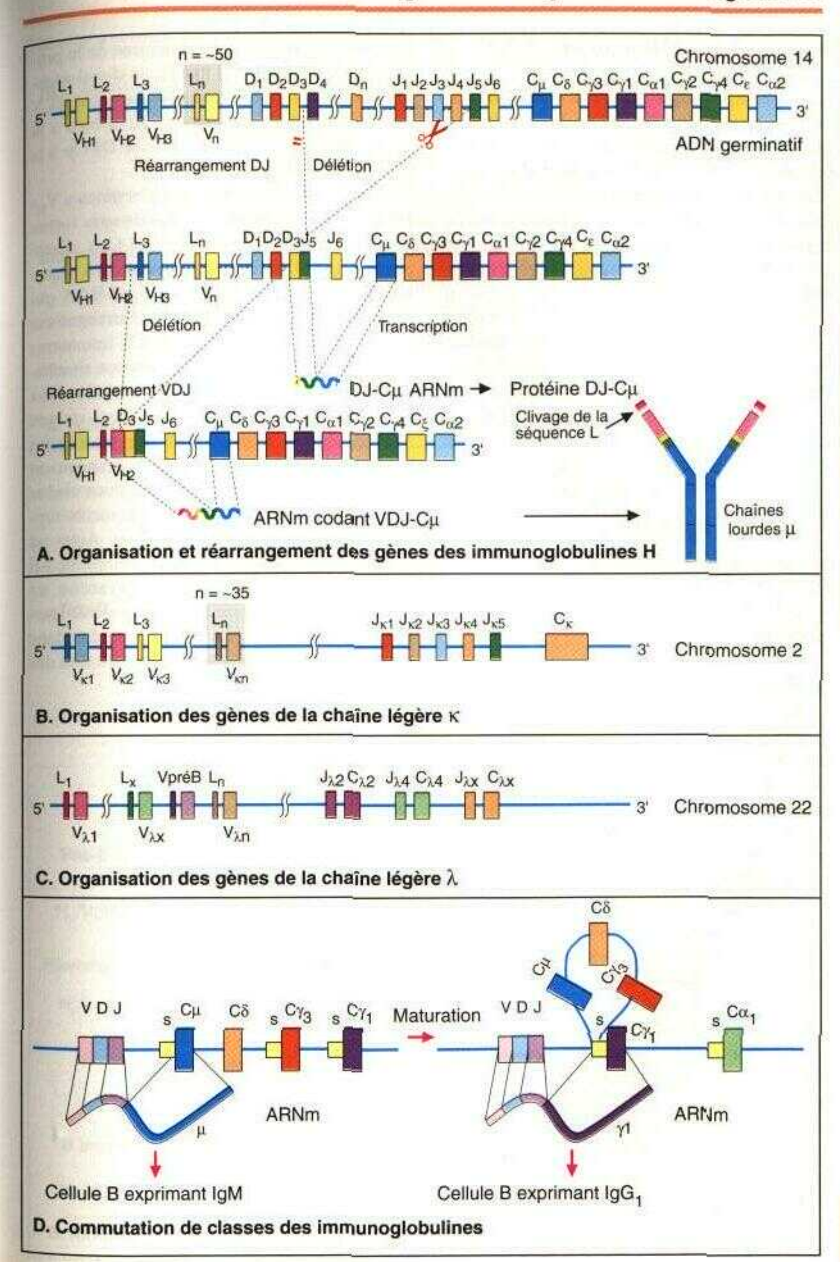
Les gènes des chaînes légères K sont localisées sur le chromosome 2. Les AA 1 à 95 de la partie variable sont codés par 35 à 40 gènes V fonctionnels, chacun avec son segment L, alors que les AA 96 à 110 sont codés par 5 gènes J. Lors du réarrangement, un gène V est joint à un segment J et la séquence ainsi générée est transcrite avec la partie constante de la chaîne K (C_κ) en ARNm provisoire. La séquence L est clivée de la protéine. Cent soixante-quinze à 200 régions variables des chaînes K peuvent être formées de cette façon.

C. Organisation des gènes de la chaîne légère À.

L'organisation des gènes des chaînes légères λ localisés sur le chromosome 22 n'a pas été entièrement clarifiée. Plusieurs gènes C sont trouvés et les séquences J précèdent directement les gènes C. Le nombre de séquences variables de la chaîne λ est vraisemblablement similaire à celui de la chaîne K. Compte tenu de l'association obligatoire d'une chaîne K ou \ à chaque chaîne H, on peut calculer un nombre théorique de 5,2 x 10^5 ($175 \times 3 \times 10^3$) à $1{,}8 \times 10^6$ (200x9 x 10^3) combinaisons possibles pour les anticorps comportant une chaîne K et un nombre similaire pour ceux avec une chaîne λ. En réalité, le nombre de molécules différentes est largement supérieur à ce chiffre. Cela est dû à : 1) des mutations génomiques pendant l'ontogenèse: 2) des erreurs lors de la délétion et de la recombinaison des gènes V, D et J ; 3) la reaction du centre germinatif *(voir* p. 23) qui produit un grand nombre de mutations ponctuelles **somatiques**.

D. Commutation de classes desimmunoglobulines

Au cours d'une réponse immune, des immunoglobulines de différentes classes sont produites. Les cellules B en cours de maturation produisent d'abord des IgM. Lors du processus de maturation, les séquences VDJ réarrangées sont jointes à d'autres gènes C. Chaque gène C est précédé par une séquence S *(switch* ou commutation de classes) qui contrôle leur rearrangement en formant des hybrides avec d'autres séquences S de forte homologie. Les gènes C interposés entre les séquences VDJ et le nouveau gène C sont excisés.



A. Organisation et réarrangement des gènes des immunoglobulines H

B. Organisation des gènes de la chaîne légère κ

C. Organisation des gènes de la chaîne légère λ

D. Commutation de classes des immunoglobulines

A. Schéma de différenciation des cellules B

Les anticorps dirigés contre des antigènes de surface permettent de définir les différentes étapes de différenciation des cellules B. Les antigènes CD 19 et CD22 sont détectables avant tous les autres marqueurs spécifiques des cellules B. CD22 est initialement exprimé dans le cytoplasme et plus tard à la surface. Les cellules pro-B expriment aussi certains antigènes associés aux cellules souches, tels que CD34 et CD117 *(C-kit/stem cell growthfactor receptor)* ainsi que CD 10, un antigène décrit initialement sur les cellules de patients leucémiques **(CALLA** : *common acute lymphoblastic leukemia associatedantigen).* Alors que les cellules B matures circulant sont $CD10^-$, les cellules du centre germinatif réexpriment l'antigène. CD20 est exprimé à partir de l'étape de la cellule pré-B-II.

CD21 et CD23 marquent les cellules B matures. CD23 est le récepteur Fc d'IgE de faible affinité, alors que CD21 est le récepteur du virus d'Epstein Barr et du fragment C3d **du** complément.

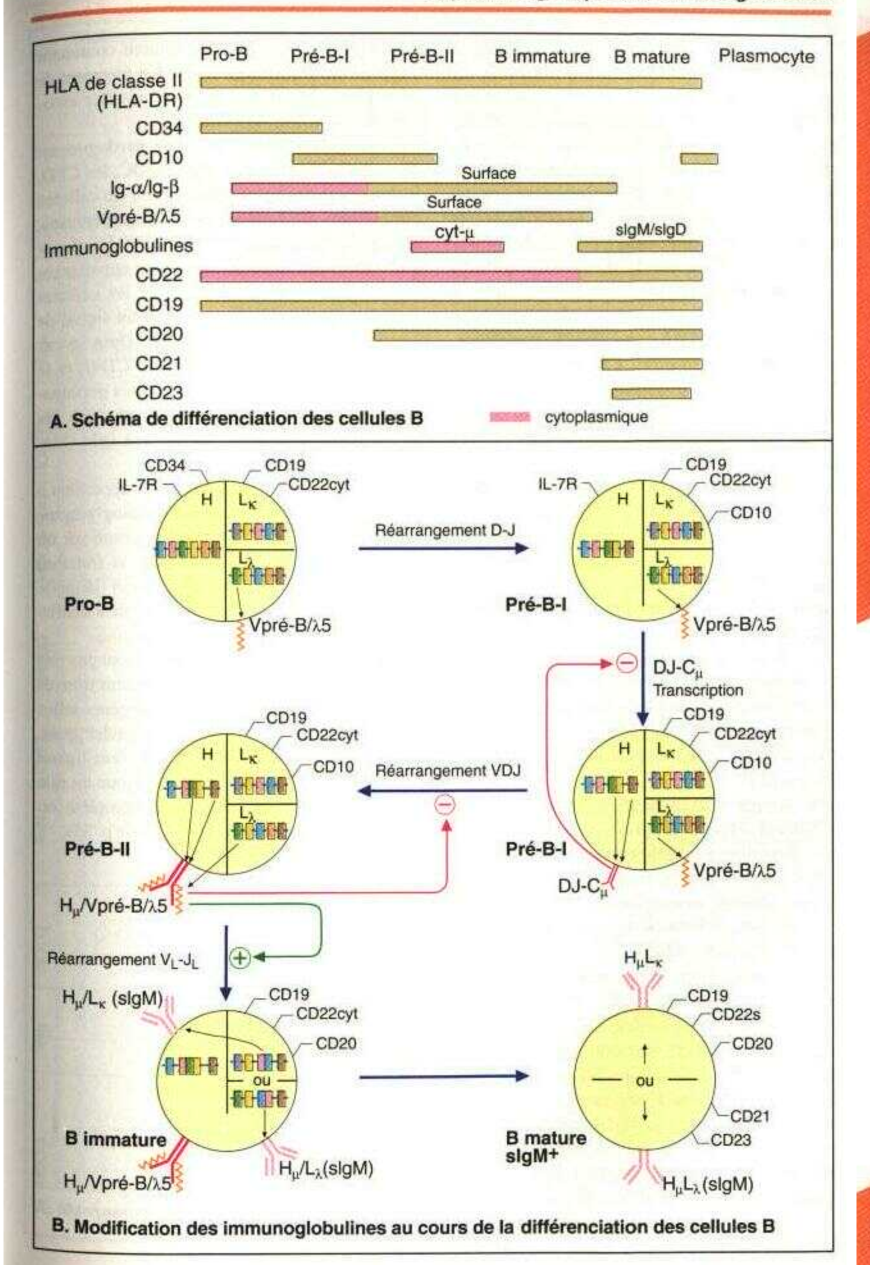
B. Modifications des immunoglobulines au cours de la différenciation des cellules B

Les immunoglobulines sont exprimées à la surface des cellules B matures et sécrétées en grande quantité par les plasmocytes. Néanmoins, les séquences primaires des différentes parties des immunoglobulines sont déterminées au cours de l'ontogenèse des cellules B dans les cellules précurseurs.

Dans les cellules progénitrices **B (pro-B),** l'ADN des chaînes H et L est en configuration germinale non modifiée. Outre les gènes de la chaîne légère λ, deux gènes (VpréB et **λ5)** codant des protéines similaires aux chaînes légères sont trouvés sur le chromosome 22. Ces chaînes légères de substitution sont d'abord exprimées à la surface cellulaire, en association avec un complexe de glycoprotéines de 130 kDa. Ces protéines interagiraient avec des ligands cellulaires ou solubles et fourniraient des signaux pour le développement de la cellule B.

Lors de l'étape suivante de différenciation (cellules pré-B-I), les gènes D et J de la chaîne lourde sont rearrangés. L'expression de la protéine DJ-Cu *(voir* p. 28) fournit un signal négatif limitant sa propre expression. Les chaînes V pré-B et X5 peuvent s'associer aussi bien à la glycoprotéine P130 qu'à la protéine DJ-Cu à la surface cellulaire.

Dans les cellules pré-B-II, les segments V_H-D_H-J_H sont réarrangés et exprimés sous forme d'une chaîne u complète (VDJ-Cu). Cette chaîne lourde (Hu) forme un complexe à la surface cellulaire avec la chaîne Vpré-B/λ5 qui donne le signal pour le début du rearrangement de la chaîne légère. Les cellules B immatures sont ainsi caractérisées par l'expression simultanée de chaînes lourdes u en association aux chaînes légères de substitution ainsi qu'aux chaînes légères K ou λ normales (molécules HU/LK ou Hμ/Lλ). Quand le réarrangement d'un gène K ou λ est accompli et qu'une chaîne légère est synthétisée, des réarrangements supplémentaires ne peuvent avoir lieu. Ainsi un réarrangement productif du locus K empêche-t-il le réarrangement du locus λ. En revanche, un réarrangement avorté du locus K permet le réarrangement du gène \. La cellule B produit donc un seul type de chaînes légères (restriction des chaînes légères).



A. Schéma de différenciation des cellules B

B. Modification des immunoglobulines au cours de la différenciation des cellules B

La liaison d'un antigène par les immunoglobulines à la surface déclenche une cascade de signaux biochimiques au sein de la cellule B. Possédant elles-mêmes une partie cytosolique très courte, les immunoglobulines ont besoin de molécules accessoires, par analogie au complexe CD3 associé au TCR. Cette fonction est prise en charge par les chaînes Ig-a (CD79a) et Ig-|3 (CD79|3). Leur structure ressemble aux chaînes y, 8 et E du TCR, et elles forment ensemble avec les Ig le récepteur des cellules B (BCR).

La molécule **CD10** porte aussi le nom d'antigène **CALLA.** En effet, CD10 a d'abord été décrite sur des lymphoblastes de patients atteints de la forme la plus fréquente des leucémies aiguës lymphoblastiques *(common AIL).* CD10 est une métalloprotéase extracellulaire capable de cliver divers peptides tels que la substance P, l'endothéline, l'ocytocine, la bradykinine et l'angiotensine 1 et II. Ce marqueur caractérise les cellules stromales, les cellules B et T immatures de la moelle osseuse, et les cellules B des centres germinatifs dans les organes lymphoïdes secondaires.

CD19 est un marqueur de la lignée B entière. Cet antigène forme un complexe avec les molécules CD21, CD81 et Leu-13, qui modulent la transduction des signaux par le BCR. Cette fonction joue un rôle important dans les cellules B précoces.

L'antigène **CD20** est exprimé sur toutes les cellules B, excepté les pro-B, et ressemble à un canal ionique. Sa partie transmembranaire traverse quatre fois la membrane cellulaire et semble associée au cytosquelette.

L'antigène **CD21** est le récepteur de faible affinité pour les produits du clivage du complément iC3b et C3d. Il est également employé comme récepteur par le virus d'Epstein-Barr. Comme CD19, il est associé au BCR.

L'antigène **CD22** possède une expression bimodale : toutes les cellules B l'expriment dans **le** cytoplasme, mais seules les cellules B matures le portent à la surface. CD22 est une molécule d'adhésion qui interagit avec des hydrates de carbone sialylés. La liaison de CD22 réduit le seuil de signalisation par le BCR.

L'antigène **CD23** est un récepteur des cellules B pour la partie Fc d'IgE. L'interaction de CD23 avec IgE ou des complexes immuns contenant l'IgE inhibe la synthèse d'IgE. Un fragment de la molécule est un facteur de croissance autocrine ou paracrine des cellules B.

L'antigène **CD40** est exprimé par la plupart des cellules B mais aussi par les DC, les CFD, les progéniteurs hématopoïétiques, les cellules épithéliales et certaines cellules cancéreuses. La molécule appartient à la famille des récepteurs TNF. Une autre glycoprotéine appartenant à cette famille est exprimée sur les cellules T $CD4^+$ (ligand CD40) et fournit un signal de survie important aux cellules B. Dans le cas d'interactions défectueuses entre CD40 et le ligand CD40, la formation des centres germinatifs ne peut être accomplie et la production des Ig par les cellules B est limitée aux IgM (blocage du *swifch des* classes Ig).

Comme CD23, l'antigène **CD72** appartient à la famille des récepteurs de type asialoglycoprotéine. Similaire à CD19, il est exprimé sur un grand nombre de cellules B mais sa fonction reste à élucider. L'hypothèse selon laquelle CD72 serait un ligand pour CD5 reste à confirmer.

Les antigènes **CD80** et **CD86** ne sont pas restreints à la lignée B. Ils sont également trouvés sur les cellules présentatrices d'antigènes telles que les monocytes et les cellules dendritiques. L'interaction de CD80/CD86 avec leur ligand sur la cellule T (CD28 et CTLA-4) joue un rôle très important pour l'activation complète ou l'arrêt fonctionnel des cellules T *(voir* p. 35).

Bases

Molécule	Poids mol. (kDa)	Locus gén. (chromosome)	Expression cellulaire	Fonction
sIg	150-900	14 (chaîne H) 2 (chaîne κ) 22 (chaîne λ)	Cellules B matures	Partie du récepteur des cellules B (BCR) fixant l'antigène
Ig-α(CD79a) Ig-β(CD79b)	34 39	19q132 17q23	Cellules pré-B Cellules B matures	Associées à sIg ; partie du BCR transduisant le signal
NH2 CD10 (CALLA)	100	3q21-q27	Cellules pré-B Cellules B du centre germinatif Granulocytes	Endopeptidase neutre
COOH CD19	95	16p11.2	Toutes les cellules B, y compris les précurseurs	Co-récepteur du BCR, avec CD21, CD81 et Leu-13
NH2 COOH CD20	35-37	11q-q13	Cellules pré-B Cellules B matures	Sous-unité d'un canal ionique
COOH CD21	140	1q32	Cellules B matures, cellules dendritiques folliculaires (CDF)	Récepteur de C3d/EBV (CR2) Association au BCR Transduction du signal
COOH CD22	135	19q13.1	Toutes les cell. B (cytoplasme) Cell. B matures (surface)	Molécule d'adhésion (interactions B-B et B-T) Modulation du BCR
NH2 CD23	45	19p13.3	Cell. B matures CDF Monocytes act. Éosinophiles	Récepteur de Fc-ε de faible affinité (Fc-ε RII) Fragment = facteur de croissance des cell. B
COOH CD40	48	20q12-q13.2	Cellules pré-B Cell. B matures Cellules dendritiques (DC)	Interaction avec le ligand CD40 (cellule T) Signal anti-apoptotique
NH2 CD72	43-39	9p	Toutes les cell. de la lignée B Macrophages	Molécule d'adhésion ?
COOH CD80/86	60	3q21	Cellules B Macrophages activés Cellules dendritiques (DC)	Interaction T-APC (ligands de CD28/CTLA-4)

A. Marqueurs des cellules B

Bases

A. Interactions T-CPA : molécules impliquées

L'interaction des cellules T avec les cellules présentatrices des antigènes (CPA) telles que les cellules B, les DC ou les monocytes, est renforcée par un grand nombre de molécules accessoires et d'adhésion.

La molécule ubiquitaire **LFA-1** *(leukocyte function associated antigen 1) se* lie à la molécule d'adhésion intercellulaire 1 **(ICAM-1).** L'antigène CD2, également un récepteur d'érythrocytes de mouton sur les cellules T, interagit avec la protéine LFA-3 (CD58). CD58 est une glycoprotéine exprimée sur les cellules endothéliales et épithéliales, et sur les tissus conjonctifs. L'interaction de CD40 avec son ligand fournit un signal de survie aux cellules des centres germinatifs et induit la commutation de classes d'immunoglobulines. Après liaison de CD40, les cellules dendritiques produisent de grandes quantités d'IL-12 et entrent en maturation finale. L'adhésion entre cellules B et cellules T est également stabilisée par l'interaction entre CD106 ou **VCAM** *(vascular cell adhésion molécule)* exprimée sur les cellules endothéliales et la protéine CD49b trouvée sur les cellules T activées. L'interaction de CD28 sur les cellules T avec CD80 ou CD86 sur les APC a un effet stimulateur alors que l'interaction de CTLA-4 (CD152) avec ces mêmes protéines CD80 ou CD86 a un effet inhibiteur.

B. Modèle des deux signaux délivrés par les CPA pour activer les cellules T

Lorsque les cellules T reconnaissent des antigènes présentés par une cellule présentatrice non professionnelle, elles reagissent par un arrêt fonctionnel au lieu d'une activation, c'est-à-dire qu'elles sont tolérées. Cela empêche une réaction des cellules T vis-à-vis des antigènes du soi. L'induction d'une réponse productive de la cellules T nécessite l'expression des molécules de co-stimulation B7-1/CD80 ou B7-2/CD86 par la cellule présentatrice. Ces deux molécules peuvent se lier à la molécule CD28 ainsi qu'à la molécule CTLA-4 de la cellule T. L'interaction de CD28, molécule exprimée sur toutes les cellules T, avec CD80/CD86 donne un signal activateur à la cellule T (TCR-CMH/peptide = signal 1 ; CD28-CD80/CD86 = signal 2). L'activation des cellules T mène à l'expression de CTLA-4 (CD152) après 24 à 48 heures. L'interaction de CTLA-4 avec CD80/CD86 donne un signal inhibiteur qui stoppe l'activation des cellules T et empêche ainsi une réponse immunitaire excessive.

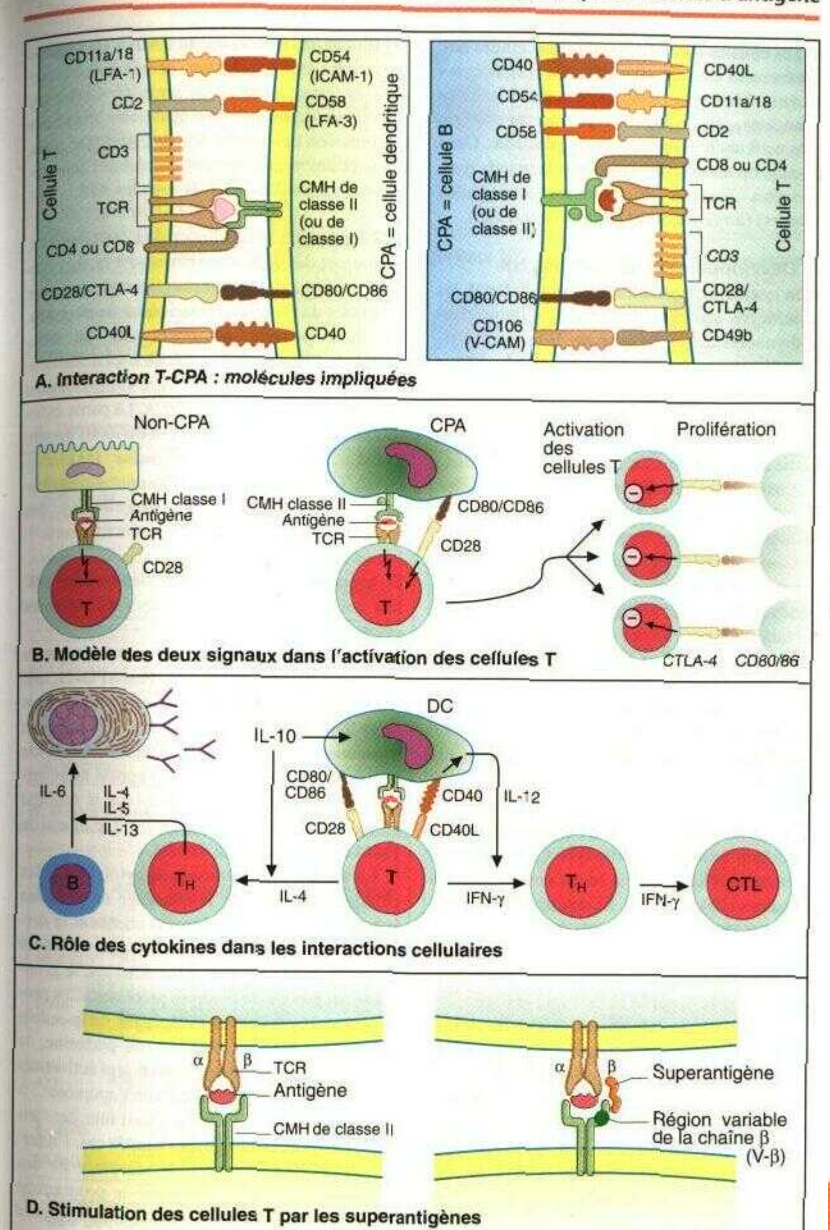
C. Rôle des cytokines dans les interactions cellulaires

La capacité à produire l'IL-12 en quantité importante est spécifique aux cellules dendritiques matures stimulées par l'interaction de CD40 avec CD154. Cette cytokine induit la différenciation des cellules T CD4 vers le type $\mathbf{T_H}$1 associé à une production d'interféron y. L'interféron 7 accroît l'activité antimicrobienne et pro-inflammatoire des macrophages et favorise l'activation de cellules T cytotoxiques *(cytotoxic T lymphocytes,* **CTL).**

L'IL-12 stimule aussi directement la fonction des CTL et des cellules NK. En revanche, les DC immatures qui n'ont pas été activées par la liaison de CD40 ou qui sont incubées en présence de l'IL-10 favorisent la différenciation des cellules T en cellules $\mathbf{T_H}$2 sécrétant de l'IL-4 et l'IL-5. Ensemble avec l'IL-13 et l'IL-6, ces cytokines stimulent la maturation terminale de cellules B en plasmocytes. Dans ce dernier cas, la réponse inflammatoire et **cytotoxique des** cellules T ne se manifeste pas.

D. Stimulation des cellules T par les superantigènes

La majorité des superantigènes **sont des** composantes bactériennes telles que l'entérotoxine des staphylocoques, responsables d'une activation non sélective des cellules T, Alors que la reconnaissance spécifique d'un antigène peptidique par le TCR implique les chaînes a et p, et leurs segments variables, l'activation par un superantigène est fondée sur la seule interaction d'une molécule CMH avec une partie variable de la chaîne |3 du TCR. Par conséquent, les superantigènes stimulent 100 fois plus de cellules T qu'un antigène normal. De plus, la présentation d'un superantigène par une molécule du CMH n'implique aucun apprêtage intracellulaire.



A. Interaction T-CPA : molécules impliquées

B. Modèle des deux signaux dans l'activation des cellules T

C. Rôle des cytokines dans les interactions cellulaires

D. Stimulation des cellules T par les superantigènes

Bases

Les cellules naturelles tueuses ou cellules NK représentent environ 10 p. 100 des lymphocytes du sang. Elles sont capables de tuer des cellules étrangères, cancéreuses ou infectées par un virus sans activation ni immunisation préalable. Dans le sang, on les trouve sous forme de grands lymphocytes équipés de granules azurophiles (rouges) *(large granular lymphocytes,* LGL).

A. Développement des cellules NK

Bien que déjà détectables dans le foie fœtal, les cellules NK sont majoritairement produites dans le thymus et la moelle osseuse. Elles sont dérivées de précurseurs communs des cellules NK et des cellules T qui expriment les marqueurs «associés aux cellules souches» CD34 et CD33, ainsi que les marqueurs de cellules T CD7 et en partie aussi CD2 et CD5.

Les cellules NK matures expriment le récepteur de faible affinité de l'IgG (CD 16) ainsi que la molécule d'adhésion CD56. Sur une partie des cellules NK, on trouve également le marqueur CD8 et la chaîne Ç du complexe CD3 ; les gènes du TCR sont néanmoins en configuration germinale. L'activité des cellules NK est contrôlée par des interférons ainsi que l'IL-12.

B. Reconnaissance des cellules cibles par les cellules NK

Les cellules NK portent des récepteurs **acdvateurs** ainsi que d'autres inhibiteurs.

- Les récepteurs activateurs ne sont que partiellement caractérisés : certains appartiennent à **la** superfamille des lectines de type C, par exemple **la** protéine NKR-P1 de la souris ou les protéines humaines CD161 et P46. Ils permettent le contact avec les cellules cibles mais leur ligand reste inconnu. Le rôle activateur de NKR-P1 semble dépendre de son association avec la chaîne y **du** récepteur pour la partie Fc de l'IgG et l'IgE.

Les récepteurs inhibiteurs *(killer inhibitory receptors,* **KIR)** reconnaissent les molécules du CMH de classe I. Tandis que les récepteurs responsables de l'interaction mentionnés plus haut déclenchent l'activité cytotoxique de la cellule NK, les KIR inhibent la lyse de la cellule cible. Les cellules normales se protègent donc de l'action des cellules NK par l'expression de molécules du CMH *(«express yourself or die!»).* Cette inhibition est levée quand les cellules expriment des molécules du CMH 1 étrangères ou perdent leur expression, ce qui est observé dans un grand nombre de tumeurs. Certaines infections virales peuvent également diminuer l'expression des molécules du CMH. De plus, des peptides viraux peuvent empêcher l'interaction des molécules du CMH avec les KIR.

C. Récepteurs inhibiteurs des cellules NK

La plupart des KIR appartiennent à la superfamille des immunoglobulines et interagissent avec des allèles du CMH individuels *(voir aussi* p. 47) Les KIR peuvent posséder deux ou trois domaines d'Ig. D'autres molécules appartiennent à la famille des lectines de type C et semblent reconnaître plusieurs allèles HLA. La partie cytosolique de tous les KIR contient un motif appelé **ITIM** *(immune receptor tyrosine inhibitory motif).* Ce motif active une phosphatase capable de bloquer la transduction intracellulaire des signaux délivrés par les récepteurs activateurs.

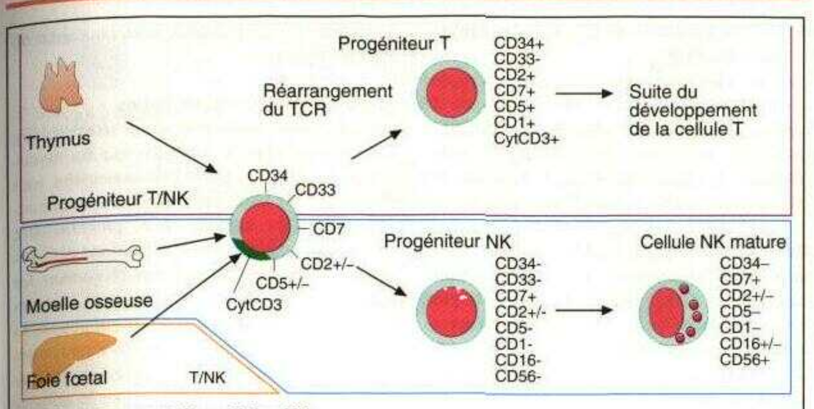
D. Mécanismes cytolytiques des cellules NK

Les cellules NK utilisent divers mécanismes cytolytiques.

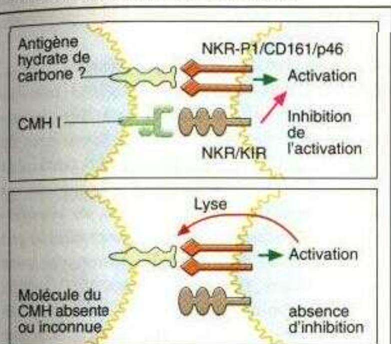
Si les cellules cibles expriment des récepteurs de l'apoptose tels que CD95 (Fas/APO-1), une lyse sans sécrétion de facteurs cytolytiques peut avoir lieu **(D.l).** L'interaction de CD95 avec ces ligands sur les cellules NK induit une forme de «suicide» cellulaire, également appelé mort cellulaire programmée ou apoptose *(voir* p. 65). Par ailleurs, les CTL activées expriment le ligand de Fas/APO-1 à plus forte densité.

Le mécanisme dominant de cytolyse par les cellules NK implique le relargage de granules lyriques (D.2) : ces dernières contiennent la *peiforine,* une protéine formant des pores dans les membranes de la cellule cible, ainsi que le *gran-7.yme,* un groupe de diverses protéases. Ces protéases pénètrent dans le cytoplasme de la cellule par endocytose. En présence de perforine. le granzyme B atteint le noyau où il peut activer des caspases (des protéines favorisant l'apoptose).

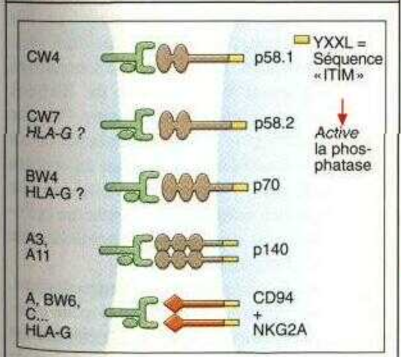
Les cellules NK peuvent aussi tuer des cellules chargées d'anticorps. Dans ce cas, l'interaction des anticorps avec le récepteur Fc des cellules NK (CD 16) déclenche le programme cytolytique *(antibody-dépendent cell-mediated cytotoxicity,* **ADCC, D.3).**



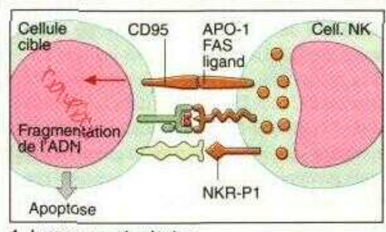
A. Développement des cellules NK



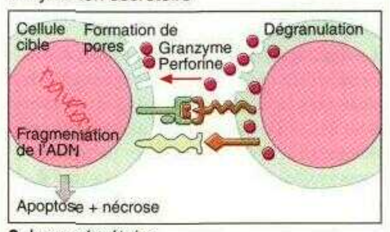
B. Reconnaissance de cible par cell. NK



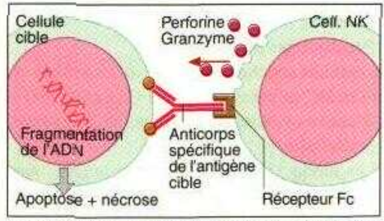
C. Récepteurs inhibiteurs des cellules NK



1. Lyse non sécrétoire



2. Lyse sécrétoire



3. ADCC (cytotoxicité dépendante d'anticorps)

D. Mécanismes cytolytiques des cellules NK

A. Différenciation des cellules d'origine monocytaire

En présence de *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* **(GM-CSF)** et de *monocyte colony-stimulating factor* (**M-CSF),** les cellules souches exprimant CD34 se différencient en *monocytes.* Dans les tissus, les monocytes se transforment en *macrophages.*

Les cytokines GM-CSF, FLT-3-ligand et *tumor necrosis factor a* (TNF-a) sont importantes pour la maturation des cellules dendritiques (DC). Ces dernières possèdent la plus grande efficacité en tant que cellules présentatrices de l'antigène (CPA).

Le *transforming growth factor* ***f S*** (TGF-p) intervient dans la maturation des cellules de Langerhans (CL) de l'épidémie. Suite à l'endocytose d'antigènes, les CL migrent dans les régions nches en cellules T des ganglions où, sous forme de DC interdigitées (DCI), elles activent les cellules T.

Les monocytes peuvent également se différencier en DC ; ces DC résident dans le derme au lieu de l'épidémie comme les CL. Suite à l'incorporation des antigènes, elles migrent vers les centres germinatifs des ganglions *(germinal center DC,* GCDC) où elles interagissent avec les cellules T. Elles ne doivent pas être confondues avec les DC folliculaires (CFD) qui sont d'origine non hématopoïétique.

La maturation de certains précurseurs des **DC** qui sont trouvés dans les ganglions à proximité des veinules post-capillaires (HEV, *voir* p. 2) est soutenue par l'IL-3. En raison de leur morphologie, ces cellules étaient autrefois qualifiées de cellules T plasmocytoïdes CD4[4']. Sous l'influence de l'IL-3 et de la liaison de CD40, ces cellules se transforment également en DCI. Ces cellules pourraient être impliquées dans l'induction de la tolérance.

B. Production de DC in vitro

Les cellules souches CD34[4'] se différencient in vitro en DC en présence de GM-CSF et de TNF-a; d'autres cytokines soutiennent la croissance de ces cellules.

Les monocytes se transforment en DC par incubation en présence de GM-CSF et IL-4; elles accomplissent leur maturation sous l'influence du TNF-a et d'autres cytokines.

Le sang périphérique contient également des précurseurs des DC qui se différencient en **DC** immatures après un à deux jours sans ajout de facteurs exogènes.

C. Formation des granulomes

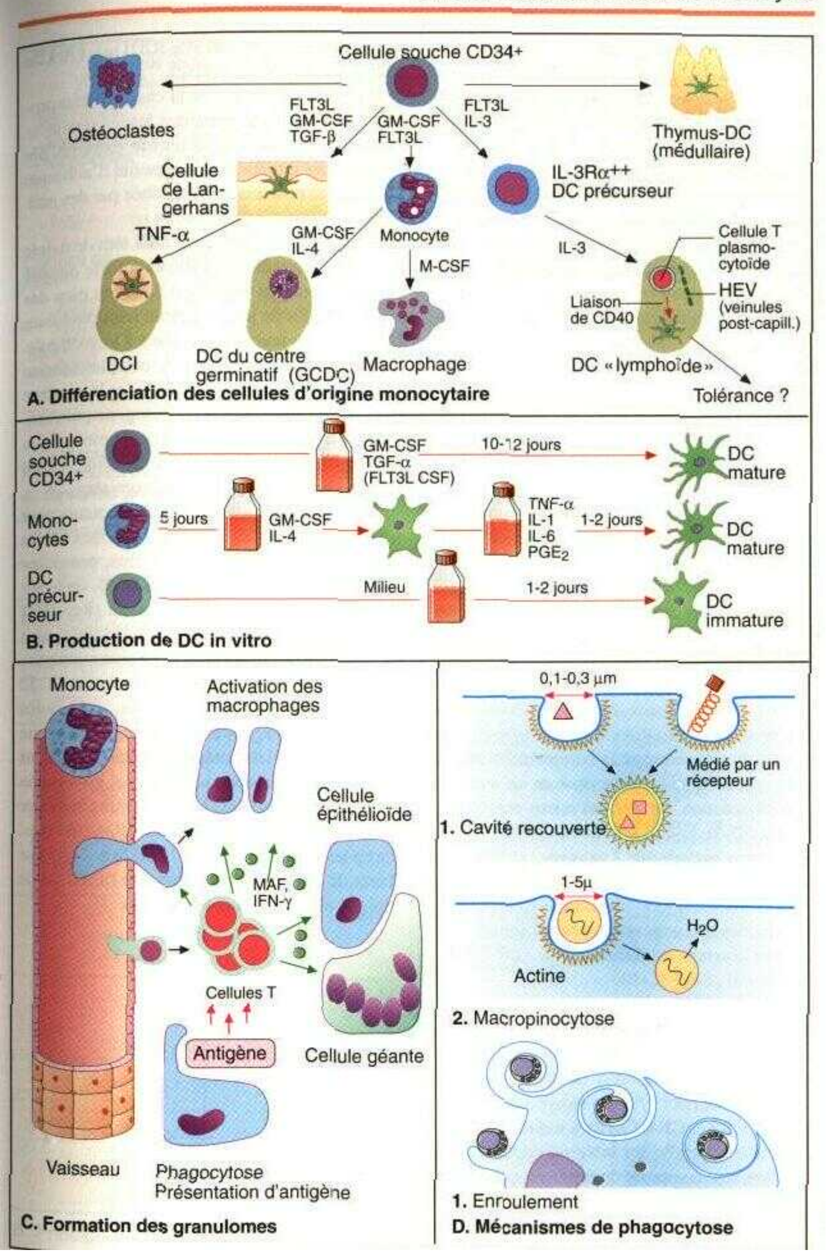
Les granulomes se forment lors de réactions aux pathogènes intracellulaires tels que les mycobactéries. Tout d'abord, les monocytes sont attirés dans les tissus par des molécules chimiotactiques. Ces signaux sont probablement envoyés par des cellules T auparavant activées, par des cellules phagocytaires présentant les antigènes. L'interféron y et d'autres facteurs induisent la différenciation des macrophages en cellules épithéliol'des spécialisées. Une formation de syncytiums fait enfin apparaître des cellules géantes multinucléées portant le nom de l'anatomiste *Langerhans* (à ne pas confondre avec les cellules de Langerhans de l'épidémie)

D. Mécanismes de phagocytose

Les CPA mternalisent des antigènes par des mécanismes différents. Les «cavités recouvertes» sont de petites vésicules recouvertes de clathrine qui peuvent phagocyter des particules d'une taille de 0,1 à 0,3 um. Ce processus est accéléré par les récepteurs de Fc, du complément et du mannose (phagocytose médiée par les récepteurs). Les vésicules fusionnent avec des lysosomes, puis les antigènes sont digérés

La **macropinocytose** permet l'intemalisation de gouttes d'un diamètre jusqu'à 5 um. L'actine du cytosquelette est impliquée dans ce mécanisme. Le contenu de ces vésicules est d'abord concentré par l'action de canaux pour l'eau tels que l'aquaporine, puis transféré dans des vésicules lysosomales. Les cellules de Langerhans se servent aussi des **granules de Birbeck** *(voir* p. 43) : le couloir étroit entre l'espace extracellulaire et le matériel phagocyté (« col étroit ») peut entraîner le relargage du contenu lysosomial dans l'espace extracellulaire. Le « col » fusionne enfin avec la membrane cellulaire et permet la dégradation intracellulaire de la particule phagocytée.

Lors de la phagocytose par **enroulement,** mécanisme peu fréquent, un pseudopode cytoplasmique enroule la particule. L'ensemble est ensuite introduit dans le cytoplasme et le contenu est libéré par fusion et désintégration des membranes.



A. Différenciation des cellules d'origine monocytaire

B. Production de DC in vitro

C. Formation des granulomes

D. Mécanismes de phagocytose

A. Système phagocytaire

Le système des phagocytes mononucléés est formé par les monocytes circulant du sang, les macrophagf;s des tissus ainsi que les phagocytes spécialisés du foie (cellules de Kupffer) et **du** cerveau (cellules microgliales).

Les *monocytes se* développent à partir de précurseurs myélopoïétiques et circulent dans le sang avec une demi-vie de 8 à 70 heures. Us sont de plus grande taille que les lymphocytes, possèdent un noyau en forme de fer à cheval ou irrégulière et un cytoplasme large avec de nombreux granules lysosomiaux. Ces derniers contiennent une peroxydase et divers hydrolases.

Au sein des tissus, les monocytes se différencient en *macrophages* et acquièrent une forte capacité de phagocytose. Les macrophages restent pendant toute leur vie dans les tissus (jusqu'à plusieurs années). A quelques exceptions près (cellules de Kupffer), ils sont incapables de réplication.

Leur capacité de sécréter certaines cytokines (IL-1, TNF-a) et des prostaglandines confère **un** caractère pro-inflammatoire aux monocytes. Les monocytes se servent de leurs récepteurs pour **le** complément et la partie Fc des immunoglobulines afin de phagocyter et de présenter des antigènes. L'opsonisation, c'est-à-dire le chargement d'un antigène par le complément ou des anticorps, accroît la phagocytose de cet antigène **et** sa dégradation. La lyse des micro-organismes phagocytés se fait au sein de la cellule à l'aide de dérivés activés de l'oxygène, de l'oxyde nitrique et d'enzymes lysosomiales. Les fonctions chimiotactiques et immuno-modulatrices des monocytes et des macrophages sont contrôlées par diverses cytokines dont le GM-CSF, le G-CSF,l'IL-8etl'IL-10.

B. Principaux marqueurs des monocytes

Les monocytes possèdent trois récepteurs d'adhésion importants : **LFA-1** *(leukocyte function associated antigen 1)* et les récepteurs du complément **CR3** et **CR4.** Ces trois molécules appartiennent à la famille des *intégrines* dont tous les membres sont composés de deux polypeptides de liaison non covalente. LFA-1, CR3 et CR4 partagent une chaîne P de 95 kDa, également désignée CD18. Les chaînes a des trois molécules ont un poids moléculaire de 180 kDa (CDlla), 170 kDa (CDllb)et 150kDa(CDllc).

Un défaut génétique de la chaîne p compromet fortement l'adhésion des leucocytes et se manifeste par une susceptibilité extrême des patients aux infections. La capacité d'adhésion des cellules peut aussi être inhibée par des anti. corps dirigés contre les chaînes a.

Les marqueurs **CD14** et **CD68** sont de nature myélomonocytaire et exprimés à forte densité sur les monocytes du sang (CD14) ou bien des tissus (CD68). Ils jouent un rôle important dans le typage des leucémies et dans l'histochimie. CD14 est un récepteur pour le complexe formé par les lipopolysaccharides (LPS) et la protéine liant le LPS. Le LPS est un mitogène puissant, capable d'accroître le relargage de médiateurs inflammatoires et l'activité microbicide. CD68 est une glycoprotéine lyso-endosomiale.

Les monocytes possèdent des récepteurs pour les fragments Fc des immunoglobulines G. On distingue trois récepteurs différents, possédant une affinité élevée (**Fcγ RI = CD64),** intermédiaire (**Fcγ RU = CD32)** ou faible **(Fcγ RIII = CD16).** Ces trois types de récepteur sont exprimés sur les monocytes et les macrophages : CD64 est dominant sur les monocytes, CD32 sur les granulocytes et CD16 sur les cellules NK. Les granulocytes expriment également une isoforme de CD16 ancrée dans la membrane par une molécule phosphatidyl inositol glycosylée **(GPI).** L'IgGl et l'IgG3 se fixent très bien aux récepteurs Fc mais l'IgG2 et l'IgG4 très peu. Parmi les anticorps murins, l'IgG2a et l'IgG3 se fixent de façon efficace, alors que l'IgGl se lie très peu aux récepteurs Fc humains.

Stroma de la moelle osseuse
– Macrophages
– Monocytes

Microglia

Monocyte/Macrophage (MΦ)

MΦ alvéolaires

MΦ de la séreuse

Cellules de Kupffer

MΦ mésangiaux

– Macrophages du derme
– Cellules de Langerhans

MΦ, DC dans les tissus lymphatiques

Fonction et médiateurs

Inflammation : IL-1, TNF-α, eicosanoïdes

Chimiotactisme : GM-CSF, G-CSF, IL-8, IL-10, monocytes – facteur chimiotactique

Phagocytose : récepteurs du complément, récepteurs Fc

Lésion cellulaire : lysozyme, hydrolases, radicaux libres

Modulation immunologique : IL-1, TNF, IFN, TGF, PDGF, eicosanoïdes

Présentation antigénique : GM-CSF, PDGF

A. Système phagocytaire

Molécule	Poids mol. (kDa)	Locus gén. (chromosome)	Expression cellulaire	Fonction
CD11a / CD18 — LFA-1	CD11a : 180 CD18 : 95	16p11-13.1 21q22.3	Monocytes, MΦ, lymphocytes (T-B), granulocytes	Adhésion intercellulaire et cellules/matrice, ligand de ICAM-1, ICAM-2
CD11b / CD18 — CR3	CD11b : 170 CD18 : 95	16p11-13.1 21q22.3	Cellules myéloïdes, cellules NK	Adhésion intercellulaire et cellules/matrice, ligand de iC3b, C4b, ICAM-1
CD11c / CD18 — CR4	CD11c : 150 CD18 : 95	16p11-13.1 21q22.3	Macrophages, cellules myéloïdes	Adhésion intercellulaire, ligand de iC3b, C4b, ICAM-1, LPS, fibrinogène
CD14	55	5q31	Monocytes, MΦ, granulocytes, (cellules B)	Récepteur de LPS (lipopolysaccharides) et du complexe LPS/LPB (protéine fixant les lipoprotéines)
ou CD16 (FcγRIII)	50-80	1q23	Monocytes, MΦ, (sous-population), cellules NK, granulocytes (GPI)	Récepteur Fc-IgG de faible affinité
CD32 (FcγRII)	40	1q23-24	Monocytes, MΦ, granulocytes, DC, basophiles, éosinophiles, plaquettes, cellules B	Récepteur Fc-IgG d'affinité intermédiaire
CD64 (FcγRI)	72	1q21	Monocytes, MΦ	Récepteur Fc-IgG de haute affinité
CD68	110	17p13	Monocytes, MΦ, granulocytes, basophiles, lymphocytes LGL	Glycoprotéine lysosomiale et endosomiale

B. Principaux marqueurs des monocytes

Les cellules dendritiques (DC) jouent un rôle primordial dans l'initiation d'une réponse immunitaire. Bien qu'elles ne représentent que 0,5 p. 100 des cellules mononucléées du sang, elles sont trouvées dans tous les organes. **Il** s'agit de grandes cellules, dotées de dendrites cytoplasmiques pouvant atteindre plus de 10 um et possédant peu d'organites cytosoliques mais un grand nombre de mitochondries. Elles possèdent une motilité très élevée.

A. Cellules dendritiques de la peau et du sang

Les DC de la peau se trouvent dans l'épiderme *(cellules de Langerhans, CL)* ainsi que dans le derme. Les CL possèdent des *granules de Birbeck* typiques ; il s'agit vraisemblablement d'endosomes impliqués dans la présentation des antigènes. Suite à la captation des antigènes et sous l'influence de cytokines inflammatoires telles que le TNF-a, les LC quittent la peau et migrent vers la région des cellules T dans les ganglions où elles peuvent activer des cellules T spécifiques avant de mourir. Les DC dermiques migrent également vers les centres germinatifs des ganglions afin d'y activer des cellules T.

Un très faible nombre de DC peut être isolé à partir du sang : il s'agit probablement de précurseurs DC en route vers la peau ou les divers organes. Les DC matures ne semblent entrer dans la circulation que très rarement.

B. Cellules dendritiques : phénotype et fonction

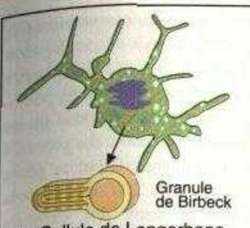
II n'existe aucun marqueur spécifique des DC, de sorte que leur identification doit être fondée sur leur profil de marqueur exprimé. Typiquement, elles expriment CD4, CDllb, CDllc, CD13, CD33 ainsi que les molécules du CMH de classes 1 et II. En même temps, CD3, CD14 et CD19 sont absents. À l'aide de récepteurs pour la mannose, les DC peuvent lier et phagocyter des hydrates de carbone mannosylés.

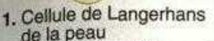
L'expression d'autres antigènes varie en fonction des stades de maturation. Les DC immatures expriment de faibles quantités des molécules du CMH de classes 1 et II ainsi que des molécules d'adhésion CD54 et CD58 et de CD40. Les molécules de costimulation CD80 et CD86 sont également absentes ou faiblement exprimées. En revanche, la molécule CD la e les récepteurs Fc (avant tout CD32) se trouven en haute densité. Alors que leur capacité de phagocytose et de macropinocytose est très élevée les DC immatures sont incapables de stimule des cellules T de façon efficace. Les stimul inflammatoires tels que le TNF-a, l'IL-1, l'IL-6 le LPS, les bactéries et les virus induisent leu maturation ; le mécanisme de captation des antigènes est alors arrêté, l'expression de CD la e des récepteurs Fc diminue, et celle des molécules de costimulation s'accroît. L'expression membranaire des molécules du CMH de classes 1 et II est multipliée. En même temps, leur tau de renouvellement diminue d'un facteur 10 100, de sorte que les antigènes sont présentés aux cellules T pour une période plus longue. Les DC matures ont une capacité optimale de stimulation des cellules T. L'interaction avec CD40 stimule une maturation additionnelle. Les DC produisent alors des quantités importantes d'IL-12 et dirigent ainsi la réponse des cellules T vers le type $\mathbf{T_H}$1.

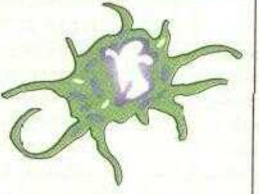
Les DC sont les cellules présentatrices des antigènes les plus efficaces. Leur capacité à stimuler des cellules T alloréactives ou spécifiques d'antigènes dépasse largement celle des lymphocytes B ou des monocytes.

C. Migration des cellules de Langerhans : exemple de l'hypersensibilité retardée

La réaction d'hypersensibilité retardée, **HSR** (ou *delayed-type hypersensitivity,* **DTH)** joue un rôle important dans la défense contre les pathogènes et peut être provoquée par l'administration de l'antigène tuberculine. L'antigène est intemalisé et apprêté par les LC de la peau. Prenant l'apparence de «cellules voilées» *(veiled cells),* ces dernières se chargent du transport des antigènes de l'épiderme et de leur entrée dans le vaisseau lymphatique afférent. Dans les ganglions, une activation des cellules T auxiliaires a lieu, ce qui déclenche la réponse immunitaire. Des cellules T activées arrivent sur le lieu du contact initial avec l'antigène. Ce processus mène à une accumulation de cellules T auxiliaires et de macrophages, et donc à la réaction granulomateuse *(voir* p. 39) qui se manifeste par un nodule rougeâtB 48 heures après l'inoculation de l'antigène *(yo" aussi p.* 81).

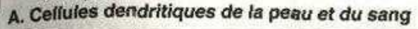


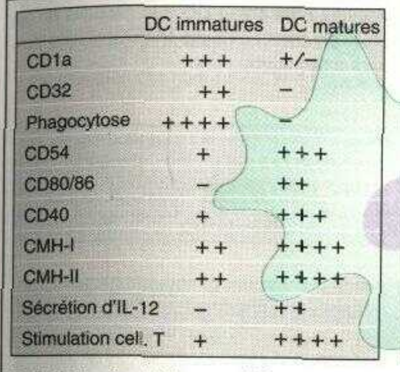

1. Cellule de Langerhans de la peau



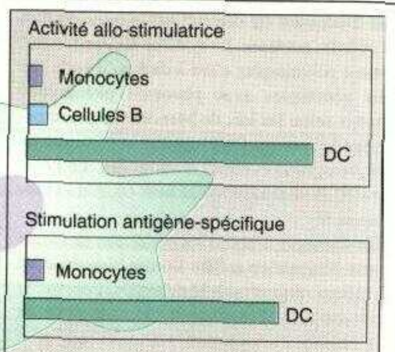
2. Cellule dendritique du sang


3. Microscopie électronique

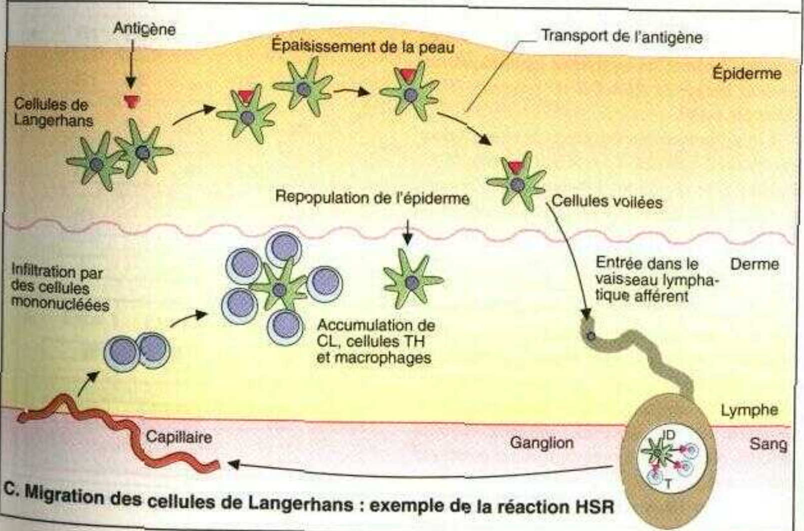

A. Cellules dendritiques de la peau et du sang



	DC immatures	DC matures
CD1a	+++	+/–
CD32	++	–
Phagocytose	++++	–
CD54	+	+++
CD80/86	–	++
CD40	+	+++
CMH-I	++	++++
CMH-II	++	++++
Sécrétion d'IL-12	–	++
Stimulation cell. T	+	++++



B. Cellules dendritiques : phénotype et fonction



C. Migration des cellules de Langerhans : exemple de la réaction HSR

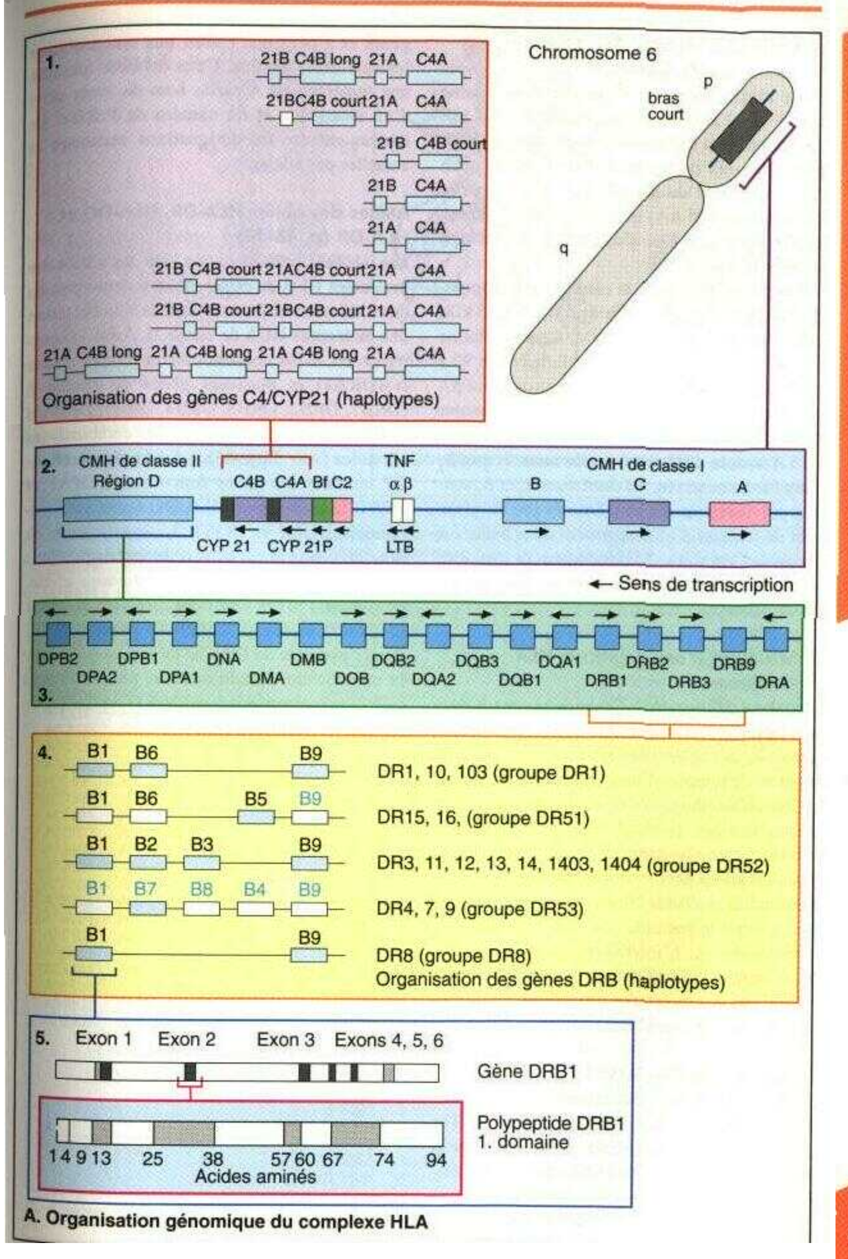
A. Organisation génomique du complexe HLA

L'observation expérimentale du rejet des greffes entre des animaux génétiquement non identiques a mené a la découverte du complexe majeur d'histocompatibilité Au cours des années 1950, des structures analogues chez l'homme ont été découvertes Puisque la détection des anticorps contre les leucocytes dans le sang de patients greffés est relativement simple, les antigènes CMH définis par ces anticorps ont été appelés *human leukocyte antigen* (HLA) bien qu'ils aient finalement été détectés sur la quasi-totalité des cellules nucléées. Le système HLA est extrêmement polymorphe, c'est-à-dire qu'il code des traits génétiques avec plusieurs phénotypes transmis selon les lois de Mendel Ce polymorphisme du système CMH permet la présentation d'un très grand éventail d'antigènes Le complexe HLA se trouve sur le bras court du chromosome 6

On distingue d'abord les *molécules de classe l.* Leur désignation reflète l'ordre historique de leur découverte et non leur localisation sur le Chromosome Elles forment un complexe de trois régions avoisinantes *HLA-A, HLA-B* et *HLA-C.* Alors que ces antigènes ont été initialement définis par des méthodes sérologiques, les antigènes *HLA-D* ont été identifiés dans le contexte de cultures mixtes de leucocytes. Ces derniers forment un complexe génomique qui contient les gènes *HLA-DR* ***(D** related), HLA-DQ et HLA-DP.*

À la différence des antigènes de classe 1 dont les chaînes lourdes s'associent à une seule chaîne légère (β_2-microglobuline), chaque antigène de classe II est codé par deux gènes correspondant à la chaîne a (DRA, DQA et DPA) et à la chaîne P (DRB, DQB et DPB) Le nombre et la structure de ces gènes varient selon l'haplotype HLA Ainsi les différents gènes correspondant aux chaînes pi des molécules DR sont-ils trouvés en divers groupes, montrés en 4 Outre les gènes DP, DQ et DR, d'autres gènes avec une structure similaire se trouvent dans la région de classe II génomique (3.), dont la majorité sont des pseudogènes sans équivalent protéique fonctionnel

Les gènes HLA sont organisés en plusieurs exons qui correspondent à des domaines différents Les gènes du *facteur du complément* C2 *C4* et *Bf(2.),* et les *antigènes de classe III*, selon leur dénomination initiale (1.), se trouvent entre les régions de classe 1 et de classe II Ils possèdent également un grand polymorphisme qui est redoublé par une longueur variable des gènes C4 et des duplications de gènes D'autres gènes importants, tels que ceux du TNF-a et |3, de la *lymphotoxme* **(LTB)** et ceux des enzymes *CY2IA et CY21B* sont interposés dans la région de classe III L'illustration ne montre pas les gènes des *transporteurs TAPI* et *TAP2* qui se trouvent entre DP et DQ Les produits de ces gènes prennent en charge le transport des peptides antigéniques.



A. Organisation génomique du complexe HLA

A. Molécules HLA

Les molécules HLA de classe 1 sont composées d'une chaîne lourde de 44 kDa et d'une chaîne légère de 12 kDa, la β_2-microglobuline (β_2m). Le chaîne a est une protéine membranaire composée de trois domaines a? α_2 *et* CL„ chacun d'une longueur de 90 AA, puis d'une partie membranaire (25 AA) et d'un segment intracellulaire (30 AA). Elle s'associe de façon non covalente avec la β_2m.

Les molécules HLA de classe II sont composées de deux chaînes, la chaîne a de 33 à 35 kDa et la chaîne p de 26 à 28 kDa. Chaque chaîne contient deux domaines extracellulaires de 90 à 100 AA (domaine a? α_2 ou respectivement β_1, p,) auxquels s'ajoute un segment membranaire de 20 à 25 AA et un segment intracellulaire de 8 à 15 AA. À la différence des domaines α_2 et β_2 hautement conservés, les domaines α_1 et p, sont très polymorphes. Ils sont formés par un plancher de feuillets P qui supportent deux hélices a parallèles latérales. L'association de ces éléments forme une structure similaire à un panier ou un sillon *(voir* **B.).**

B. Structure d'une molécule HLA de classe 1

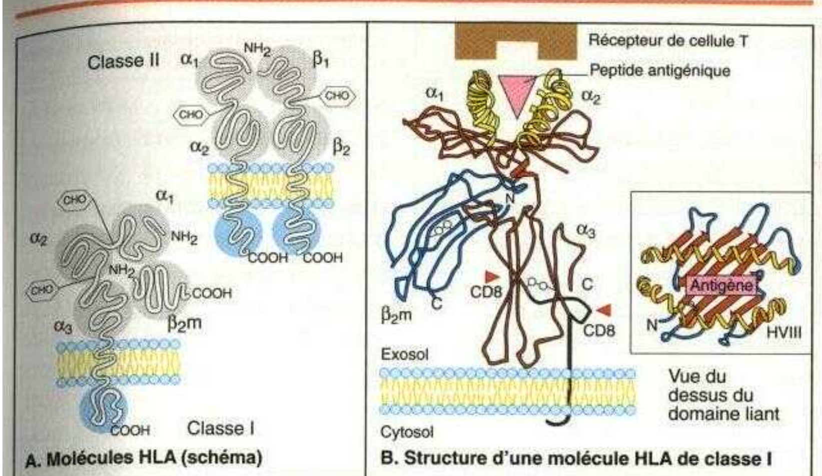
L'analyse de cristaux à l'aide de rayons X permet de mettre en évidence la structure tridimensionnelle des molécules HLA; l'illustration B montre l'exemple d'une molécule de classe I. Chacun des domaines α_1 et α_2 est composé de quatre feuillets P antiparallèles suivis d'une hélice a carboxyterminale. Ces éléments forment un sillon accueillant le peptide. Le TCR reconnaît la molécule HLA correspondante ainsi que le peptide présenté par celle-ci *(complexe trimoléculaire).* L'interaction entre la cellule présentatrice de l'antigène et la cellule T est stabilisée par des molécules auxiliaires telles que CD8 dans le cas des CTL.

C. Allèles HLA de classe 1

Selon l'ordre de leur découverte, les molécules HLA ont été organisées dans les groupes A, B et C (classe I) et D, et les allèles numérotés au sein de ces groupes. Après une période où la nomenclature utilisée était parfois contradictoire et confuse, l'introduction de méthodes de biologie moléculaire a révélé la structure précise des gènes et a permis d'établir une nomenclature internationale unifiée. Cette dernière identifie une molécule HLA par le nom du locus suivi d'un astérisque et du numéro de l'allèle. Le tableau montre les désignations anciennes et actuelles des allèles.

Allèles des gènes HLA-DR, HLA-DQ et HLA-DP (p. 48-49)

Les tableaux présentent une liste des allèles des molécules HLA de classe II. Le polymorphisme des chaînes a et P complique la nomenclature des molécules HLA de classe II. Ainsi la sous-région HLA-DR contient-elle un gène de chaîne a (DRA1) et plusieurs gènes de chaîne p (DRB1, DRB2, DRB3, DRB4, DRB5, DRB6 el DRB9) qui sont trouvés dans des combinaisons variables *(voir* 3., p. 45). La sous-région HLA-DP contient les gènes fonctionnels DPA1 et DPB1, la sous-région HLA-DQ les gènes fonctionnels DQA1 et DQB1. L'identification du gène de classe II est suivi d'un astérisque, puis le numéro de l'allèle et enfin du sous-allèle. HLA-DRB1*0101 veut donc dire : locus DRB1 (codant la chaîne P[), allèle 01, sous-type 01 Pour l'exemple de DR4, le tableau p. 49 donne la nomenclature traditionnelle, puis le typage cellulaire correspondant et enfin le typage précis par séquençage.



A. Molécules HLA (schéma)

B. Structure d'une molécule HLA de classe I

Allèles HLA-A		Allèles HLA-B		Allèles HLA-C	
Nomenclature actuelle	Nomenclature ancienne	Nomenclature actuelle	Nomenclature ancienne	Nomenclature actuelle	Nomenclature ancienne
A*0101	A1	B*0701	B7, B7.1	Cw*0101	Cw1
A*0201	A2, A2.1	B*0702	B7, B7.2	Cw*0201	Cw2, Cw2.1
A*0202	A2, A2.2F	B*0801	B8	Cw*02021	Cw2, Cw2.2
A*0203	A2, A2.3	B*1301	B13, B13.1	Cw*02022	Cw2, Cw2.2
A*0204	A2	B*1302	B13, B13.2	Cw*0301	Cw3
A*0205	A2, A2.2Y	B*1401	B14	Cw*0501	Cw5
A*0206	A2, A2.4a	B*1402	Bw65 (14)	Cw*0601	Cw6
A*0207	A2, A2.4b	B*1501	Bw62 (15)	Cw*0701	Cw7
A*0208	A2, A2.4c	B*1801	B18	Cw*0702	Cw7, JY328
A*0209	A2, A2-ZB	B*2701	B27, 27f	Cw*1101	Cw11
A*0210	A2, A2-LEE	B*2702	B27, 27e, 27K, B27.2	Cw*1201	Cx52
A*0301	A3, A3.1	B*2703	B27, 27d, 27J	Cw*1202	Cb-2
A*0302	A3, A3.2	B*2704	B27, 27b, 27C, B27.3	Cw*1301	CwBL18
A*1101	A11, A11E	B*2705	B27, 27a, 27W, B27.1	Cw*1401	Cb-1
A*1102	A11, A11K	B*2706	B27, 27D, B27.4		
A*2401	A24 (9)	B*3501	B35		
A*2501	A25 (10)	B*3502	B35		
A*2601	A26 (10)	B*3701	B37		
A*2901	A29 (w19)	B*3801	B38 (16), B16.1		
A*3001	A30 (w19), A30.3	B*3901	B39 (16), B16.2		
A*3101	A31 (w19)	B*4001	Bw60 (40)		
A*3201	A32 (w19)	B*4002	B40, B40*		
A*3301	Aw333 (w19), Aw33.1	B*4101	Bw41		
A*6801	Aw68 (28), Aw68.1	B*4201	Bw42		
A*6802	Aw68 (28), Aw68.2	B*4401	B44 (12), B44.1		
A*6901	Aw69 (28)	B*4402	B44 (12), B44.2		
		B*4601	Bw46		
		B*4701	Bw47		
		B*4901	B49 (21)		
		B*5101	B51 (5)		
		B*5201	Bw52 (5)		
		B*5301	Bw53		
		B*5701	Bw57 (17)		
		B*5801	Bw58 (17)		
		B*7801	B'SNA'		

C. Allèles HLA de classe I

Nomenclature actuelle	Nomenclature ancienne	Nomenclature actuelle	Nomenclature ancienne
Allèles DRB1		**Allèles DRB1**	
DRB1*0101	DR1, Dw1	DRB1*1304	DRw6, DRw13
DRB1*0102	DR1, Dw20	DRB1*1305	DRw6, DRw13
DRB1*0103	DR' BR', Dw' BON'	DRB1*1401	DRw6, DRw14, Dw9, Drw6b
DRB1*1501	DR2, DRw15, Dw2	DRB1*1402	DRw6, DRw14, Dw16
DRB1*1502	DR2, DRw15, Dw12	DRB1*1403	DRw6, DRw14
DRB1*1601	DR2, DRw16, Dw21	DRB1*1404	DRw6, DRw6b.2
DRB1*1602	DR2, DRw16, Dw22	DRB1*1405	DRw6, DRw14
DRB1*0301	DR3, DRw17, Dw3	DRB1*0701	DR7, Dw17
DRB1*0302	DR3, DRw18,	DRB1*0702	DR7, Dw'DB1'
DRB1*0401	DR4, Dw4	DRB1*0801	DRw8, Dw8.1
DRB1*0402	DR4, Dw10	DRB1*08021	DRw8, Dw8.2
DRB1*0403	DR4, Dw13, 13.1	DRB1*08022	DRw8, Dw8.2
DRB1*0404	DR4, Dw14, 14.1	DRB1*08031	DRw8, Dw8.3
DRB1*0405	DR4, Dw15	DRB1*08032	DRw8, Dw8.3
DRB1*0406	DR4, Dw'KT2'	DRB1*0804	DRw8
DRB1*0407	DR4, Dw13, 13.2	DRB1*09011	DR9, Dw23
DRB1*0408	DR4, Dw14, Dw14.2	DRB1*09012	DR9, Dw23
DRB1*0409	DR4	DRB1*1001	DRw10
DRB1*0410	DR4		
DRB1*0411	DR4		
DRB1*1101	DR5, DRw11, Dw5, DRw11.1	**Autres allèles DRB**	
DRB1*1102	DR5, DRw11, DRw11.2	DRB3*0101	DRw52a, DW24
DRB1*1103	DR5, DRw11, DRw11.3	DRB3*0201	DRw52b, Dw25
DRB1*1104	DR5, DRw11	DRB3*0202	DRw52b, Dw25
DRB1*1201	DR5, DRw12, Dw'DB6'	DRB3*0301	DRw52c, Dw26
DRB1*1202	DR5, DRw12, DRw12b	DRB4*0101	DRw53
DRB1*1301	DRw6, DRw13, Dw18, DRw6a	DRB5*0101	DR2, DRw15, Dw2
DRB1*1302	DRw6, DRw13, Dw19, DRw6c	DRB5*0102	DR2, DRw15, Dw12
DRB1*1303	DRw6, DRw13, Dw'HAG'	DRB5*0201	DR2, DRw16, Dw21
DRB1*1304	DRw6, DRw13	DRB5*0202	DR2, DRw16, Dw22

A. Allèles HLA-DR, HLA-DQ et HLA-DP (allèles de classe II)

Nomenclature actuelle	Nomenclature ancienne
Allèles DQA1	
DQA1*0101	DQA 1.1, 1.9
DQA1*0102	DQA 1.2, 1.19, 1.AZH
DQA1*0103	DQA 1.3, 1.18, DRw8-Dqw1
DQA1*0201	DQA 2, 3.7
DQA1*03011	DQA 3, 3.1, 3.2
DQA1*03012	DQA 3, 3.1, 3.2, DR9-DQw3
DQA1*0302	DQA 3, 3.1, 3.2, DR9-DQw3
DQA1*0401	DQA 4.2, 3.8
DQA1*0501	DQA 4.1, 2
DQA1*05011	DQA 4.1, 2
DQA1*05012	DQA 4.1, 2
DQA1*05013	DQA 4.1, 2
DQA1*0601	DQA 4.3
Allèles DQB1	
DQB1*0501	DQw5 (w1), DQB 1.1, DRw10-DQw1.1
DQB1*0502	DQw5 (w1), DQB 1.2, 1.21
DQB1*05031	DQw5 (w1), DQB 1.3, 1.9, 13.1
DQB1*05032	DQw5 (w1), DQB 1.3, 1.9, 13.2
DQB1*0504	DQB 1.9
DQB1*0601	DQw6 (w1), DQB 1.4, 1.12
DQB1*0602	DQw6 (w1), DQB 1.5, 1.2
DQB1*0603	DQw6 (w1), DQB 1.6, 1.18
DQB1*0604	DQw6 (w1), DQB 1.7, 1.19
DQB1*0605	DQw6 (w1), DQB 1.8, 1.19b
DQB1*0201	DQw2, DQB 2
DQB1*0301	DQw7 (w3), DQB 3.1
DQB1*0302	DQw8 (w3), DQB 3.2
DQB1*03031	DQw9 (w3), DQB 3.3
DQB1*03032	DQw9 (w3), DQB 3.3
DQB1*1401	DQw4, DQB 4.1, Wa
DQB1*0402	DQw4, DQB 4.2, Wa

Nomenclature actuelle	Nomenclature ancienne
Allèles DPA1	
DPA1*0101	LB14/LB24, DPA1
DPA1*0102	pSBα-318
DPA1*0103	DPw4α1
DPA1*0201	DPA2, pDAα13B
Allèles DPB1	
DPB1*0101	DPw1, DPB1, DPw1a
DPB1*0201	DPw2, DPB2.1
DPB1*02011	DPw2, DPB2.1
DPB1*02012	DPw2, DPB2.1
DPB1*0202	DPw2, DPB2.2
DPB1*0301	DPw3, DPB3
DPB1*0401	DPw4, DPB4.1, DPw4a
DPB1*0402	DPw4, DPB4.2, DPw4b
DPB1*0501	DPw5, DPB5
DPB1*0601	DPw6, DPB6
DPB1*0801	DPB8
DPB1*0901	DPB9
DPB1*1001	DPB10
DPB1*1101	DPB11
DPB1*1301	DPB13
DPB1*1401	DPB14
DPB1*1501	DPB15
DPB1*1601	DPB16
DPB1*1701	DPB17
DPB1*1801	DPB18
DPB1*1901	DPB19

DR4	DW4	DRB1*0401
DR4	DW10	DRB1*0402
DR4	DW13	DRB1*0403
DR4	DW13	DRB1*0407
DR4	DW14	DRB1*0404
DR4	DW14	DRB1*0408
DR4	DW15	DRB1*0405
DR4	DW"KT2"	DRB1*0406

B. Allèles HLA-DR, HLA-DQ et HLA-DP (suite)

La reconnaissance d'un antigène par une cellule T nécessite son association à une molécule du CMH. Les antigènes doivent d'abord être dégradés en fragments peptidiques pour être capables de s'associer dans le sillon des molécules HLA.

A. Apprêtage des antigènes pour les molécules du CMH de classe II

Les antigènes exogènes arrivent à l'aide de récepteurs de surface spécifiques ou par pinocytose dans les vésicules endosomiales. Ces dernières sont formées par l'internalisation de membranes cellulaires. Le pH acide des endosomes facilite la digestion des micro-organismes ou des protéines endocytosés en peptides de 10 à 20 AA par diverses protéases telles que la cathepsine B et D. Les endosomes fusionnent avec d'autres vésicules contenant des molécules du CMH de classe II nouvellement synthétisées. Ces dernières sont d'abord assemblées dans le réticulum endoplasmique (RE) sous forme de dimères de chaînes a et p, auxquels s'associe ensuite une chaîne y (ou invariante). La chaîne *f* protège le sillon des dimères a/p et empêche la fixation de peptides endogènes dans le RE.

Le clivage et la dissociation de la chaîne γ dans les vésicules de fusion permettent l'interaction des peptides antigéniques avec le sillon des molécules du CMH. Les complexes CMH/peptides sont ensuite exportés à la surface cellulaire. Les différents allèles des molécules du CMH sélectionnent des peptides différents en fonction de certains résidus situés dans des positions clés (AA «ancre»). La fixation d'un peptide stabilise les molécules du CMH ; la demi-vie d'une molécule du CMH vide à la surface cellulaire est courte. Les peptides incapables de fixer une molécule du CMH sont entièrement dégradés dans les lysosomes. Les peptides fixés par les molécules du CMH de classe II ont en général une longueur de 12 à 19 AA, dans certains cas entre 10et30AA.

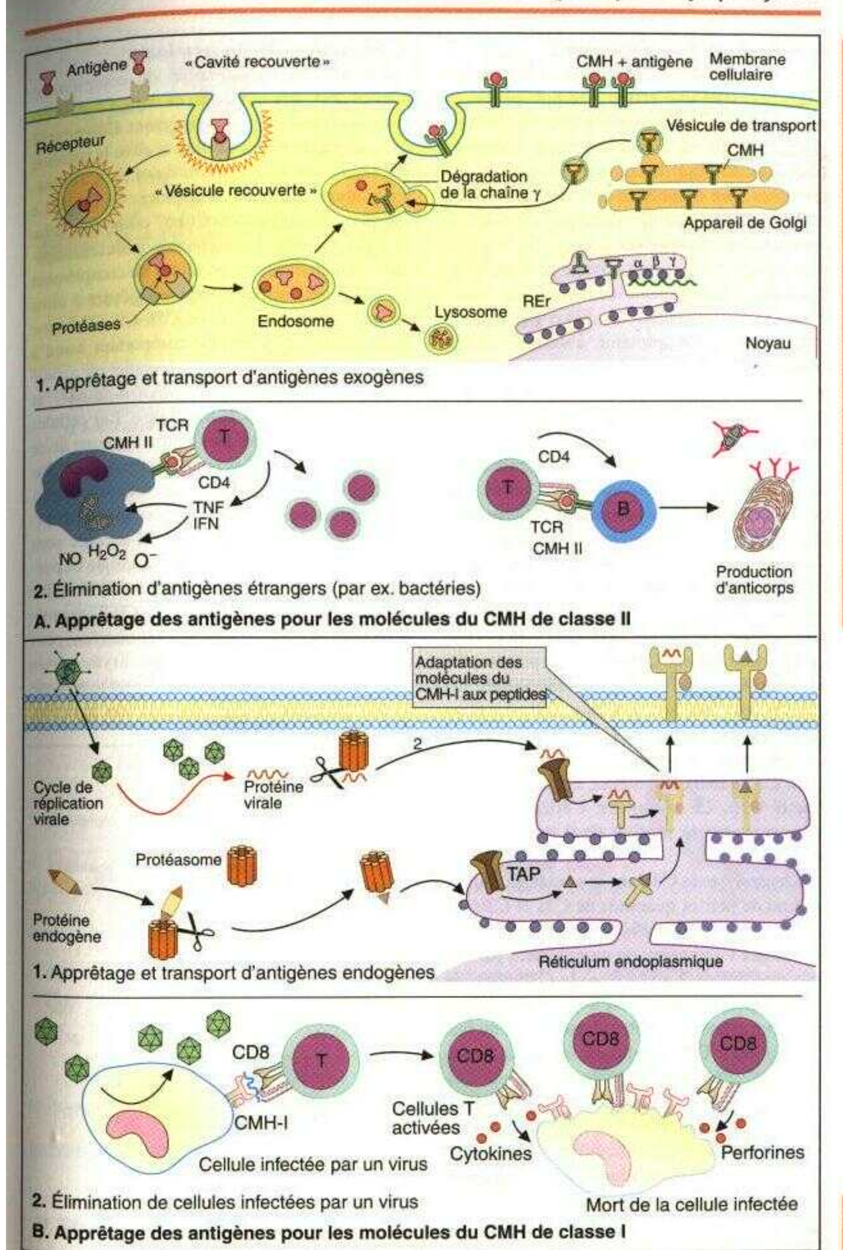
Les complexes peptides/CMH de classe II peuvent activer des cellules T CD4 et induire une prolifération et une sécrétion de cytokines (A.2.). Le facteur nécrosant des tumeurs (TNF) joue un rôle important : il stimule la production de métabolites de l'oxygène actifs, capables de tuer les pathogènes intracellulaires. Les cellules T CD4 activées soutiennent aussi la production d'anticorps par les cellules B.

B. Apprêtage des antigènes pour les molécules du CMH de classe 1

Les antigènes endogènes, c'est-à-dire les pro. téines cellulaires ou virales synthétisées dans le cytoplasme, sont dégradés en peptides courts par de grands complexes protéolytiques (protéasomes) au sein du cytoplasme. Les produits peptidiques sont acheminés vers le RE par un transporteur *(transporter associated with anii-gen processing,* **TAP**). Dans le RE, les peptides rencontrent des irolécules du CMH de classe I nouvellement synthétisées. À la différence des molécules du CMH de classe II, les sites des molécules de classe 1 sont accessibles. Si les peptides correspondent bien aux sites de fixation de la molécule du CMH (c'est-à-dire qu'ils sont restreints par cette dernière), les complexes peptides/CMH ainsi formés sont transportés à travers l'appareil de Golgi à la surface cellulaire.

Les cellules T CD8 reconnaissant les complexes peptides/CMH de classe 1 (B.2.) sont activées et peuvent lyser la cellule présentatrice du peptide par sécrétion d'enzymes lytiques (perforine, granzyme, *voir* p. 36).

Plus rarement, les peptides endogènes parviennent à partir du RE vers les *autophago-sûmes* qui fusionnent avec les lysosomes et permettent ainsi la fixation des peptides aux molécules HLA de classe II. Inversement, des peptides exogènes peuvent, dans certains cas, être présentés par les molécules du CMH de classe I.



1. Apprêtage et transport d'antigènes exogènes

2. Élimination d'antigènes étrangers (par ex. bactéries)

A. Apprêtage des antigènes pour les molécules du CMH de classe II

1. Apprêtage et transport d'antigènes endogènes

2. Élimination de cellules infectées par un virus

B. Apprêtage des antigènes pour les molécules du CMH de classe I

A. Activation du complément

La lyse de cellules ou de bactéries par des anticorps nécessite une action «complémentaire» du sérum. Cette activité du sérum est due à un groupe de protéases appelées composantes du complément. Pour des raisons historiques, ces protéines sont identifiées par un C suivi d'un numéro. La plupart des protéines du complément sont des *iymogènes*, c'est-à-dire des proenzymes activées par un clivage protéolytique. Les formes actives sont identifiées par l'ajout d'une lettre minuscule.

Le *facteur C3*, protéine abondante d'une concentration sérique de 1 g/1, joue un rôle central. On connaît deux voies d'activation du complément; les deux mènent à la formation d'un complexe protéolytique appelé *C5 convertase.*

La *voie classique est* anticorps-dépendante : les immunoglobulines agrégées, telles que celles des complexes immuns, possèdent une affinité élevée pour le fragment Clq de la protéine Cl fixant les mannanes. Cette fixation de Clq change la conformation de Cl et entraîne une activation de Cir et Cls, qui clivent la protéine sérique C4 en fragments C4a et C4b. Le fragment majeur C4b se lie à la protéine C2 du complément qui est également coupée par Cls en deux fragments, C2a et C2b. Le fragment C2a reste associé à C4b et forme ainsi la *C3 convertase (C4b2a).* Cette dernière clive enfin C3 en deux fragments, dont le fragment réactif C3b. Le complexe *C4b2a3b* ou C5 *convertase* est le produit final de cette voie classique.

L'hydrolyse de C3 dans le sérum produit en continu de petites quantités de C3a et C3b. La fixation de C3b à la surface d'un pathogène peut déclencher l'activation du complément par une *voie alternative.* La réaction de C3b avec les facteurs plasmatiques B et D produit les fragments protéiques Ba et Bb. L'association du facteur Bb avec C3b résulte en la formation **du** complexe *C3bBb* possédant également une activité *C3 convertase.* Ce dernier complexe est stabilisé par la fixation de la properdine (P). Le complexe ainsi stabilisé amplifie le processus de clivage de C3. L'association d'autres fragments C3b au complexe C3bBb aboutit à la formation de la C5 *convertase* de la voie alternative *(C3bBb3b).*

B. Séquence lytique terminale

Les deux voies d'activation du complément mènent donc à la formation de deux C5 convertases protéolytiques. Le fragment C3b trouvé dans ces deux complexes fixe et clive la protéine C5, produisant les fragments 5a et 5b. C5b s'associe aux protéines du complément C6 et C7. la complexe trimoléculaire C5b67 est hydrophobe et s'intègre dans la membrane cellulaire lipidique. Finalement, les protéines du complément C8 et C9 se fixent au complexe, générant ainsi les complexes *C5b6789* ou *C5b-C9.* C9 forme un complexe polymérique comportant jusqu'à 14 monomères. Le complexe complet est appelé *complexe d'attaque membranaire (CAM)* et forme des pores dans la membrane. Les cellules somatiques sont protégées contre l'attaque de ce complexe par certaines protéines de surface. Par exemple, la protéine CD59 est liée à la membrane cellulaire par une *ancre glycophosphohpidique (GPl);* les molécules GPI-ancrées sont « solubles » dans la membrane lipidique et possèdent une mobilité latérale élevée. CD59 inhibe l'insertion et la polymérisation de C9. Une fonction altérée des protéines GPI-ancrées peut mener à une hypersensibilité des érythrocytes vis-à-vis de la lyse par le complément autologue *(voir* l'exemple de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne).

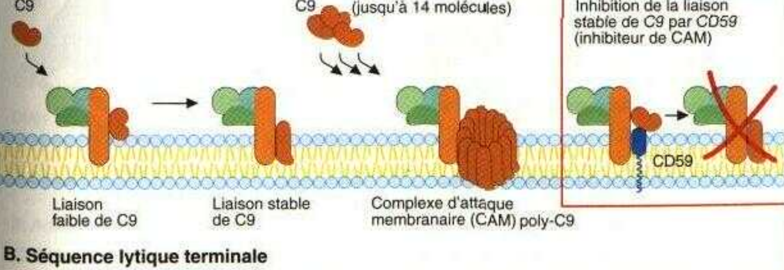
Antigène
Complexe immun
C1r
C1s
C1q
C1s
C1s
C4
C4b
C2a
C2
C4a
C2b
C4b2a = C3 convertase de la voie classique
C3
C3b
C3a
C4b2a3b = C5 convertase de la voie classique
C3b
C4b
C2a
Cellule

1. Voie classique

C3
Hydrolyse spontanée
Contact avec des micro-organismes
C3a
C3b
Facteur D
Facteur B
Ba
Boucle d'amplification
C3b
Bb
Properdine
P
C3bBb = *C3 convertase* de la voie alternative
C3bBbP
C3bBb3b = C5 convertase de la voie alternative
C3b
C3bBb
Cellule

2. Voie alternative

A. Activation du complément



B. Séquence lytique terminale

A. Régulation de l'action du complément : protection des cellules autologues

Certaines protéines du sérum préviennent les attaques des cellules autologues par le complément. Par exemple, *l'inhibiteur de Cl* neutralise l'activité protéolytique de Cir et de Cis. Un défaut héréditaire de l'inhibiteur de Cl résulte en une activation spontanée chronique du complément qui se manifeste par des œdèmes récurrents importants (œdème angioneurotique).

D'autres protéines régulant l'action du complément ont été décrites : le facteur **DAF** accélérant la dégradation du complément *(decay acceleratmg factor)* et **CRI,** le *récepteur du complément de type 1*. DAF inhibe d'une part la fixation de C2 à C4b (1.) et favorise d'autre part la dissociation de complexes C4b2a préformés (2.). Les effets de CRI ressemblent à ceux de DAF; de plus, CRI accroît le clivage de C4b par l'enzyme *facteur 1* (FI; 3.). FI peut également couper C3b à plusieurs endroits, produisant d'abord le fragment intermédiaire iC3b et finalement les fragments C3c et C3dg. Ce dernier reste fixé à la membrane cellulaire. Ce dernier clivage implique une collaboration de FI avec CRI.

B. Effets biologiques des facteurs du complément : effets inflammatoires

Les petits fragments C3a et C5a, produits de la dégradation de C3 et C5, induisent la dégranulation des basophiles et des mastocytes. Ils sont appelés *anaphylatoxines.* C5a a un effet très puissant, environ cent fois supérieur à C3a. C4a est une autre anaphylatoxine de faible puissance (environ un dixième de C3a). Les effets des anaphylatoxines sont médiés par des récepteurs qui induisent une contraction des muscles lisses, une perméabilisation des vaisseaux, une dégranulation des basophiles et des mastocytes ainsi que l'activation chimiotactique des granulocytes accompagnée d'un relargage d'enzymes protéolytiques et de radicaux libres.

C. Effets biologiques du complément : effets immunologiques

La séquence terminale du complément a pour résultat une lyse directe des bactéries par la formation de pores (1.). Le recouvrement des micro-organismes par des produits de dégradation du complément *(opsonisation)* accroît leur phagocytose. En même temps, ce mécanisme empêche une accumulation dangereuse de complexes immuns.

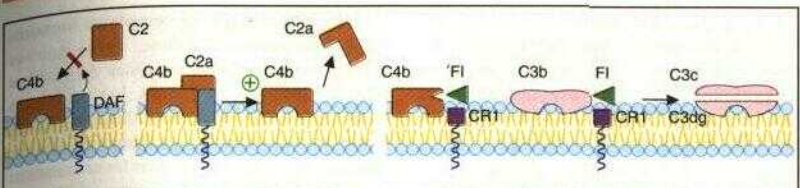
On connaît quatre récepteurs du complément :

CRI ou CD35 est exprimé par les érythrocytes, les neutrophiles, les monocytes et les macrophages et fixe C3b. Les récepteurs CRi sur les érythrocytes jouent un rôle important en éliminant les complexes immuns de la circulation (2.).

CR2 ou CD21 est exprimé sur les lymphocytes B, certaines cellules T et des cellules épithéliales et fixe C3d.

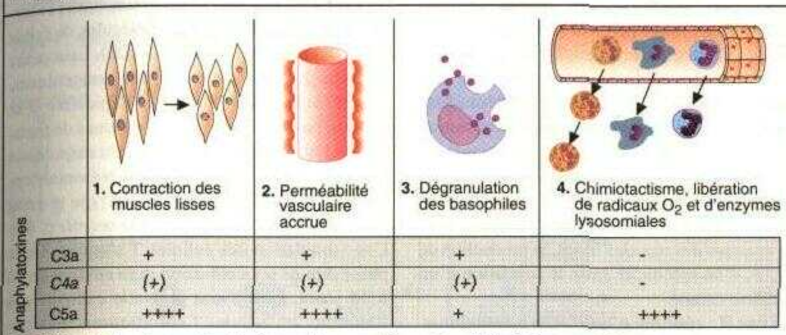
CR3 ou CD18/CD11b ainsi que **CR4** (CD18/CD11c) appartiennent à la famille des intégrines. Les deux récepteurs sont exprimés sur les cellules de la lignée myéloïde et fixent iC3b.

Les complexes immuns comportant des protéines du complément sont éliminés de la circulation avec une grande efficacité, surtout par phagocytose par des cellules exprimant les récepteurs du complément. Les récepteurs du complément ainsi que les protéines du complément renforcent également des interactions cellulaires (3.). Cela concerne particulièrement l'interaction entre les cellules dendritiques folliculaires et les cellules B, qui est médiée par les récepteurs du complément et les récepteurs Fc et qui intervient dans la génération de cellules B mémoire (4.).



1. Inhibition de la liaison
2. Dissociation de C2a et C4b favorisée par DAF ou CR1
3. Clivage de C4b et C3b par CR1/FI

A. Régulation de l'action du complément : protection des cellules autologues



1. Contraction des muscles lisses
2. Perméabilité vasculaire accrue
3. Dégranulation des basophiles
4. Chimiotactisme, libération de radicaux O_2 et d'enzymes lysosomiales

Anaphylatoxines	1.	2.	3.	4.
C3a	+	+	+	-
C4a	(+)	(+)	(+)	-
C5a	++++	++++	+	++++

B. Effets biologiques des facteurs du complément : effets inflammatoires

Récepteur C3b/C3d/iC3b

1. Effet anti-microbien

2. Élimination de complexes immuns

CPA
C3b
CR1
CMH
Cellule T
Cellule tueuse
C3d
FcR
CR2
Cellule cible

3. Adhésion cellulaire

CDF
FcR
C3b
CR1
Cellule B
CR2
C3d
B
Cellule B mémoire

4. Stimulation de cellules B

C. Effets biologiques du complément : effets immunologiques

Bases

Les réponses immunitaires excessives aux antigènes étrangers peuvent porter atteinte **aux** tissus. Ces réactions sont appelées *réactions d'hypersensibilité.* On les classe en quatre types dont les types 1 à III sont liés aux anticorps **alors** que la réaction de type IV est cellulaire.

A. Types de réactions d'hypersensibilité

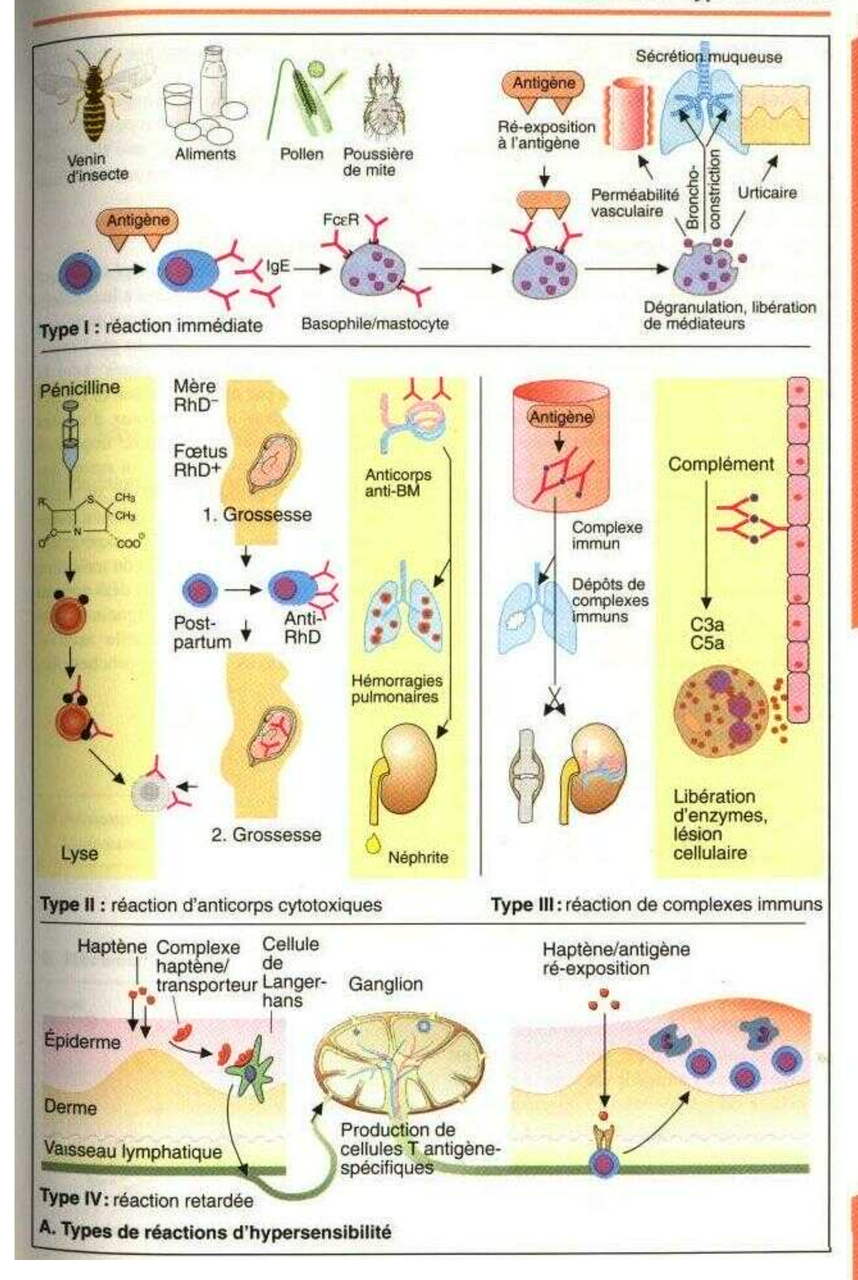
Type 1 : réaction immédiate. Certains antigènes ou allergènes tels que des venins d'insectes, des aliments, des herbes ou des poussières de mites peuvent provoquer la production d'anticorps de type IgE chez des individus ayant une prédisposition génétique. Les anticorps se lient au récepteur Fc des mastocytes *(sensibilisation).* Lors d'une nouvelle exposition à l'allergène, les molécules IgE forment des interconnexions, ce qui provoque un relargage immédiat de médiateurs tels que l'histamine ou des kininogènes. Il en résulte une vasodilatation, des spasmes des muscles lisses, la production de mucus, d'un œdème et enfin la formation d'un érythème cutané.

Type II : réaction **d'anticorps cytotoxiques.** L'immunisation contre les antigènes des érythrocytes pendant une grossesse est un exemple typique d'une réaction de type 2 *(voir* p. 104). Les érythrocytes d'enfants héritant l'antigène RhD du père peuvent immuniser les mères RhD. La sensibilisation a en général lieu lors de l'accouchement, qui expose le système immunitaire maternel aux cellules du sang fœtal. Lors d'une nouvelle grossesse, les anticorps anti-RhD maternels de type IgG peuvent passer le placenta et provoquer une hémolyse grave des érythrocytes fœtaux RhD[4]'.

Des médicaments, par exemple la pénicilline, adhérant aux érythrocytes, peuvent également provoquer une réaction de type II. Dans ce cas, les anticorps dirigés contre la pénicilline lysent les érythrocytes *(voir aussi* p. 112). Certaines néphrites peuvent être accompagnées de la production d'anticorps contre la membrane basale du glomérule *(voir p.* 212). Une réaction croisée de ces anticorps avec la membrane basale des poumons peut causer l'apparition simultanée d'une glomérulonéphrite et de lésions pulmonaires (hémorragies **intra-alvéolaires, syndrome de** Goodpasture).

Type III : réaction de complexes immuns. Lors d'une réaction immune, des complexes d'anticorps avec leurs antigènes (complexes immuns) peuvent être formés. Les complexes immuns circulants peuvent se déposer dans les parois des vaisseaux, les membranes basales des poumons et/ou des reins et dans les articulations (synovie), et provoquer des réactions inflammatoires par fixation des anaphylatoxines C3a et C5a.

Type IV : réaction d'hypersensibilité retardée. Les haptènes sont des molécules de faible poids moléculaire (moins de 1 kDa). Leur petite taille ne leur permet pas d'être antigéniques. Toutefois, ils peuvent traverser l'épiderme et se lier aux protéines de la peau (protéines de transport). Les complexes haptènes/transporteurs sont internalisés par les cellules présentatrices de la peau (cellules de Langerhans) qui migrent ensuite vers les ganglions régionaux *(voir* p. 42). Une stimulation des cellules T s'ensuit. Cette phase dite de sensibilisation dure environ de 10 à 14 jours. Lors d'une nouvelle exposition à l'haptène, les cellules T spécifiques s'accumulent, s'amplifient dans la peau et provoquent la formation d'œdèmes et une inflammation locale médiée par des cytokines. Les réactifs contenant du nickel ou du chrome ainsi que certaines composantes du caoutchouc *(voir* p. 190) sont des déclencheurs typiques d'une réaction de type IV.



A. Types de réactions d'hypersensibilité

A. Induction d'une tolérance des cellules T par les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes

L'induction d'une tolérance par des mécanismes centraux peut être démontrée par l'approche expérimentale suivante on enlevé une partie de la rate d'une souris adulte de souche A et on récupère une population cellulaire riche en cellules dendritiques Cette population est ensuite incubée avec des cellules T *matures* d'une souns de souche B On observe alors une activation et une réaction immunitaire des cellules de souche B En revanche, le résultat est différent quand les cellules de souche A sont incubées avec des thymocytes d'embryons *immatures* de la souche B Dans ce dernier cas, on observe une absence spécifique de réponse ou tolérance Cette tolérance est due au contact «prénatal » avec les cellules dendritiques étrangères La phase prénatale et une courte penode post-natale jouent donc un rôle décisif dans la prévention d'une auto-immunité ultérieure *(voir p* 11)

B. Mécanismes périphériques d'induction de tolérance

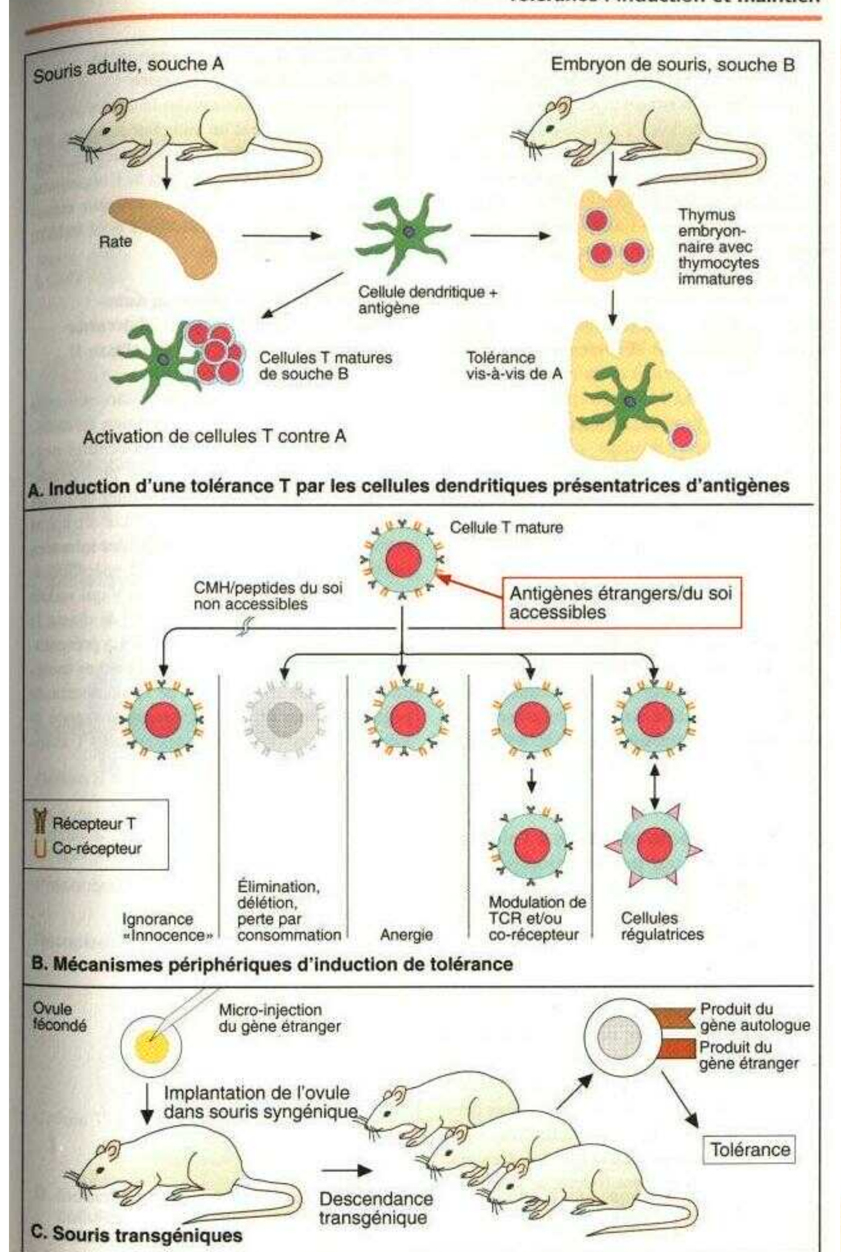
L'expression thymique d'un auto-antigène potentiel avant la naissance est une condition pour le fonctionnement des mécanismes de sélection qui ont lieu dans les phases prénatale et post-natale immédiates Quand un auto antigène n'est pas exprimé dans le thymus, les cellules T spécifiques autoreactives échappent a la sélection négative Leur contrôle dépend donc de mécanismes de tolérance périphériques, par exemple de cellules régulatrices *(voir* p 63A) L'échec de ces mécanismes périphériques ouvre la porte aux reactions auto-immunes

Outre les mécanismes actifs de suppression, l'« ignorance» des cellules T autoreactives vis-à-vis de leurs antigènes peut aussi empêcher des réactions auto-immunes Une ignorance est observée quand l'antigène est «cache» (extra-vasculaire ou intracellulaire) ou quand il est présente par des cellules présentatrices non professionnelles (modèle de l'ignorance, *voir* p 61A) En effet, les cellules de la plupart des organes n'expnment pas de molécules de costimulation des cellules T, de sorte que leur reconnaissance par un TCR n'induit pas de réponse immunitaire

Enfin, la reconnaissance des antigènes du soi par les cellules T peut aussi avoir pour résultat l'épuisement des cellules T ou une réduction de l'expression du TCR accompagnée d'une anergie

C. Souris transgéniques

Les études de souris ou de rats transgéniques ont apporte des contributions majeures a la compre hension de l'induction de la tolérance et de son maintien Ces animaux sont produits par l'intro duction d'un ou de plusieurs gènes dans la lignée germinale par micro-injection des ADN correspondants dans les pro-noyaux d'ovules fécondes Ces derniers sont ensuite implantes chez des souns pseudo-enceintes qui auront des descendants transgéniques, portant un gène étranger dans la lignée germinale qui sera transmis aux descendants Cette stratégie expérimentale a pour avantage que le produit du transgene induisant ou non une tolérance est déjà présent pendant le développement de l'organisme On évite ainsi l'introduction artificielle tardive typiquement pratiquée dans les approches plus traditionnelles



A. Induction d'une tolérance T par les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes

B. Mécanismes périphériques d'induction de tolérance

C. Souris transgéniques

A. Induction d'une réponse auto-immune par activation de cellules T spécifiques d'un antigène viral

L'activation de cellules T autoréactives requiert l'expression d'une molécule costimulatnce par **la** cellule cible *(voir p* 59B) Par exemple, **la** reconnaissance et la lyse des cellules cibles peuvent avoir lieu lorsque l'auto-antigene est présenté par des CPA professionnelles dans le contexte d'une infection

L'expérience présentée fut effectuée à l'aide de souris doubles transgéniques dont toutes les cellules T portaient un TCR identique spécifique d'une protéine du virus de la chonoménmgite lymphocytaire (LCMV) De plus, ces souris exprimaient la protéine virale sous le contrôle du promoteur de l'insuline, c'est-à-dire dans toutes les cellules (3 des îlots de Langerhans du pancréas Exprimant une molécule reconnue par les cellules cytotoxiques, ces cellules (3 auraient pu être éliminées En l'absence d'une expression du transgene dans le thymus, une tolérance prénatale ne put être établie Toutefois, les cellules T ne réagirent point, et les souns ne développèrent pas de diabète En revanche, quand elles furent infectées par le LCMV, on observa une activation des cellules T et la destruction des cellules pi L'infection virale fut donc nécessaire pour fournir le signal costimulateur, à l'aide de CPA et de cellules T auxiliaires activées, aux cellules cytotoxiques

B. Induction d'auto-anticorps à l'aide de cellules T par présentation d'antigènes reconnus par des auto-anticorps

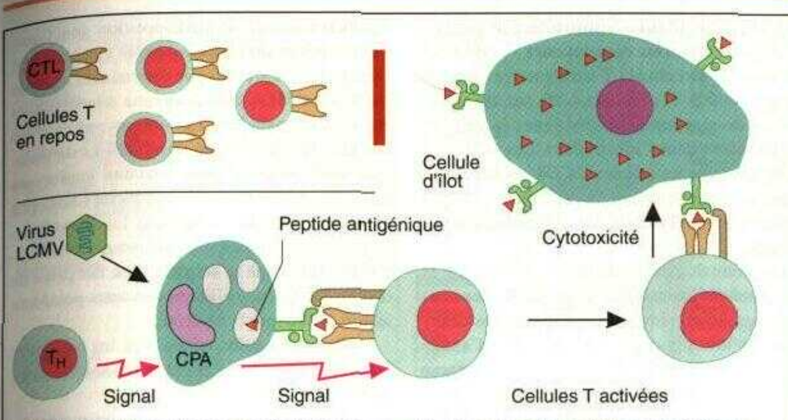
La production d'auto-anticorps par les cellules B autoréactives nécessite l'aide de cellules T Grâce a leurs récepteurs immunoglobulimques membranaires, les cellules B sont capables de reconnaître, de lier, d'apprêter et enfin de présenter des complexes formés par un auto-antigène et un antigène étranger Suite à l'appretage intracellulaire d'un tel antigène hétérogène, les cellules B présentent des fragments de la partie étrangère aux cellules T Ces dernières peuvent finalement fournir de l'aide aux cellules B spécifiques de l'auto-antigène et ainsi induire une production d'auto-anticorps

C. Induction d'une auto-immunité par mimétisme moléculaire

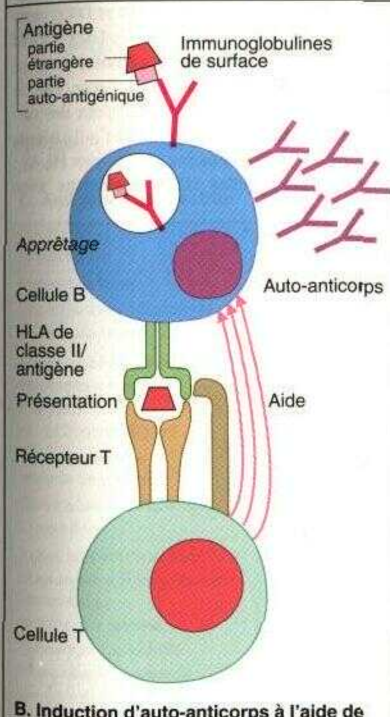
L'hypothèse du *mimétisme moléculaire* repose sur la ressemblance d'un antigène étranger, par exemple de source virale ou bactérienne, avec une composante de l'organisme Si l'organisme confond l'antigène du soi avec l'antigène étranger, une infection par le pathogène peut induire une réponse duto-immune

D. Induction d'une réponse auto-immune par expression aberrante de molécules du CMH de classe II lors d'une infection virale

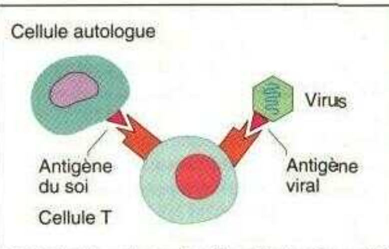
Un grand nombre de maladies auto-immunes sont accompagnées par une expression de mole cules du CMH de classe II sur des cellules nor malement classe II négatives Ce phénomène d'expression «aberrante» de molécules du CMH peut être causé par l'interféron y L'événement initial est la reconnaissance de cellules infectées par un virus par des lymphocytes T spécifique;, Ces derniers sécrètent l'interféron y qui induit l'expression de molécules du CMH de classe II sur d'autres cellules non infectées La présentation de peptides auto-antigeniques par ces mole cules de classe II exprimées de façon aberrante peut avoir pour résultat leur reconnaissance et même leur destruction par des cellules T autoréactives.



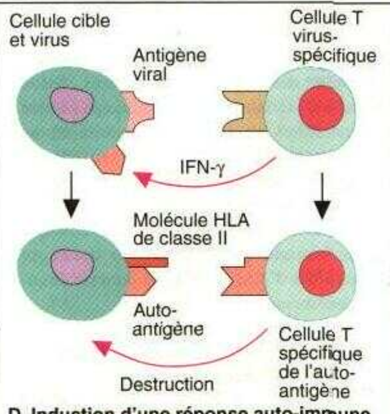
A. Induction d'une réponse auto-immune par activation de cellules T virus-spécifiques



B. Induction d'auto-anticorps à l'aide de cellules T par présentation d'antigènes reconnus par des auto-anticorps



C. Induction d'une réaction d'auto-immunité par mimétisme moléculaire



D. Induction d'une réponse auto-immune par expression aberrante de CMH de classe II lors d'une infection virale

Bases

A. Induction d'auto-immunité par perte de mécanismes régulateurs

La délétion de cellules T autoréactives dans le thymus *(voir p. Il) est* complétée par des mécanismes de régulation périphériques (« cellules régulatrices» dans l'illustration). Les cellules T CD8[4'] ainsi que les cellules T CD4⁺ peuvent posséder un effet régulateur. La perte de ces cellules régulatrices peut provoquer une réponse auto-inunune.

On connaît des mécanismes cellulaires et humoraux de maintien de la tolérance. Les anticorps anti-idiotypiques reconnaissent des déterminants des régions hypervariables d'autres anticorps et forment, selon N. Jeme, un réseau anti-idiotypique contribuant à la tolérance. Selon cette théorie, la perte d'anticorps anti-idiotypiques ou une dominance d'auto-anticorps pathogéniques perturbe le réseau et entraîne une perte de tolérance. L'équilibre peut être restitué de l'extérieur, par exemple par l'administration d'immunoglobulines normales.

B. Maladies auto-immunes spécifiques d'organes ou systémiques

Les atteintes auto-immunes peuvent **concerner des** organes spécifiques ou des tissus **multiples** (maladies auto-immunes systémiques).

C. Antigènes séquestrés

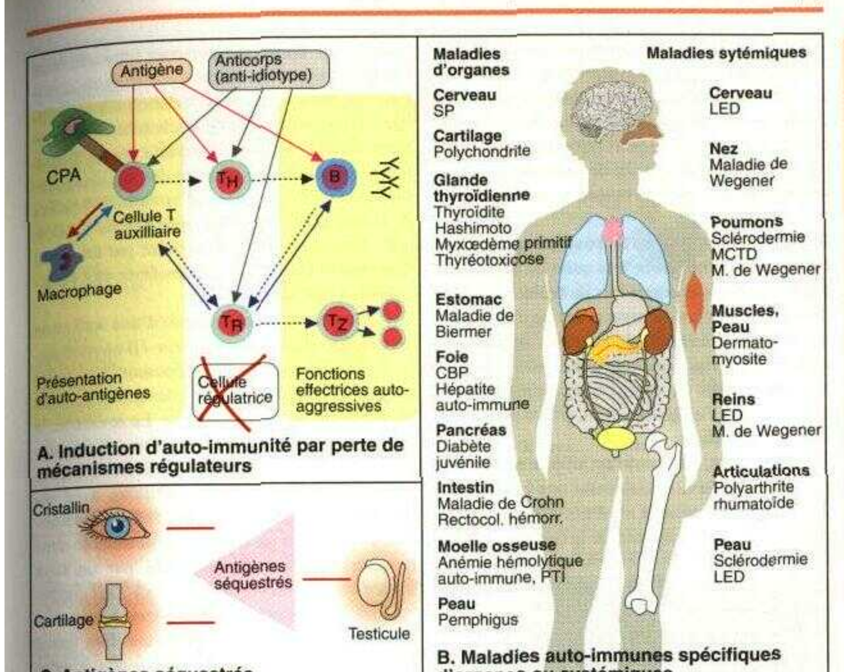
L'observation que, par exemple, certaines blessures de l'œil peuvent provoquer une lésion de l'œil sain (ophtalmie sympathique) a motivé *l'hypothèse des antigènes séquestrés.* Selon cette théorie, certaines régions du corps ne sont pas accessibles au système immunitaire, ou séquestrées. Outre les protéines du cristallin, le cartilage et le tissu testiculaire sont séquestres. En cas de rupture de cette séquestration par des blessures ou des inflammations graves, le système immunitaire peut accéder aux tissus qui risquent alors d'être considérés comme étrangers.

D. Association entre le système HLA et les maladies auto-immunes

L'apparition de maladies auto-immunes est due à deux types d'influence : des facteurs génétiques et environnementaux. Ces derniers sont responsables de l'apparition d'une maladie auto-immune sur fond de prédisposition génétique Parmi les facteurs génétiques, le *système HLA (voir p.* 44-51) joue un rôle déterminant, certains haplotypes HLA conférant une susceptibilité élevée aux maladies. Le tableau présente les associations parfois très significatives de maladies auto-immunes avec certains haplotypes HLA (pour des raisons de simplicité l'ancienne nomenclature a été conservée). Les spondylarthrites sont trouvées si fréquemment avec l'allèle HLA B27 que sa détermination fait partie du diagnostic. Les associations suivantes possèdent le plus grand intérêt médical :

1. Parmi les associations avec les molécules HLA de classe I, celle entre HLA B27 et les spondylarthrites séronégatives.

2. Parmi les associations avec les molécules HLA de classe II, celle de la polyarthrite rhumatoïde avec les antigènes HLADR4 et DR 1, celle du diabète de type 1 avec les allèles DR3 et DR4 ainsi que l'association de la narcolepsie avec DR2. Cette dernière est si fréquente que le risque relatif ne peut être calculé pour des raisons mathématiques (risque relatif = [patients avec allèles HLA x témoins sans allèles HLA] : [patients sans allèles HLA x témoins avec allèles HLA]).



A. Induction d'auto-immunité par perte de mécanismes régulateurs

B. Maladies auto-immunes spécifiques d'organes ou systémiques

C. Antigènes séquestrés

Maladie	Allèle*	Féquence (p.100) Patients	Témoins	Risque relatif
Maladie de Behçet	B5	41	10	6,3
Spondylarthrite ankylosante	B27	90	9	87,4
Maladie de Reiter	B27	79	9	37,0
Uvéite antérieure aiguë	B27	52	9	10,4
Thyroïdite subaiguë	B35	70	15	13,7
Psoriasis	Cw6	87	33	13,3
M. de Duhring-Brocq	DR3	85	26	15,4
Maladie cœliaque	DR3	79	26	10,8
Maladie de Basedow	DR3	56	26	3,7
Diabète insulino-dépendant	DR3 et/ou DR4	91	57	7,9
Myasthénie	DR3	50	26	2,5
Lupus érythémateux disséminé	DR3	70	26	5,8
Néphropathie membr. idiopath.	DR3	75	26	12,0
Narcolepsie	DR2	100	25	Non calculable
Sclérose en plaques	DR2	59	25	4,1
Polyarthrite rhumatoïde	DR4	50	19	4,2
Thyroïdite de Hashimoto	DR5	19	6	3,2
Maladie de Biermer	DR5	25	6	5,4
Polyarthrite juvénile chronique	DRw8	23	8	3,6

D. Association systèmes HLA et maladies auto-immunes (* ancienne nomenclature)

Bases

Le développement normal de l'organisme et le maintien de l'équilibre entre la production et la perte de cellules (homéostasie) dépend de l'élimination continuelle de cellules. Cette tâche est accomplie par la «mort cellulaire programmée», une sorte de suicide de la cellule qui correspond à l'apoptose au niveau morphologique.

A. Différences entre nécrose et apoptose

La nécrose est observée à la suite de blessures importantes, par exemple lors de brûlures, d'une hypoxie (infarctus du myocarde) ou d'un traumatisme. La membrane de la cellule nécrotique perd son intégrité, la cellule gonfle et libère son contenu enrichi de nombreuses composantes toxiques dans l'environnement, provoquant une réaction inflammatoire.

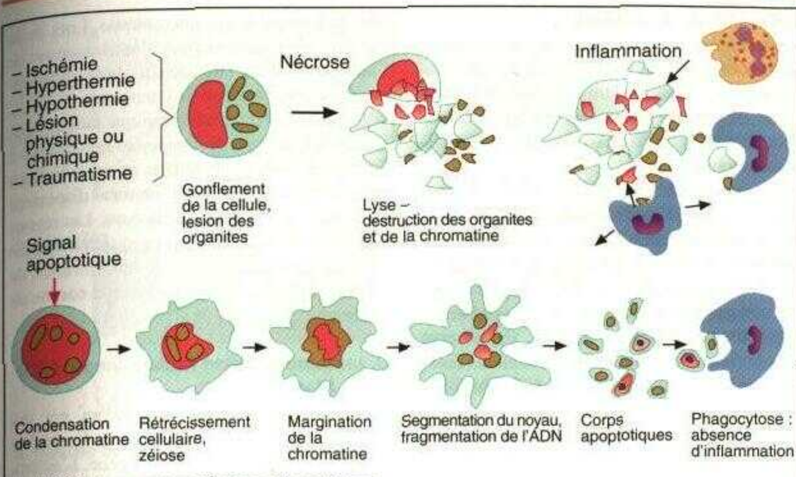
En revanche, l'apoptose est un processus plus subtil : on observe initialement une condensation de la chromatine et un rétrécissement de la cellule. Puis des bourgeons de la membrane cellulaire *(blebbing) se* forment, un phénomène appelé *zéiose*. La cellule commence ensuite à repousser son contenu dans des vésicules dont certaines contiennent des fragments des noyaux pycnotiques. Ces vésicules sont phagocytées et dégradées par des macrophages. À la différence de la nécrose, on n'observe aucune réaction inflammatoire puisque les enzymes cytosoliques et les métabolites toxiques sont toujours entourés d'une membrane.

B. Régulation de l'apoptose

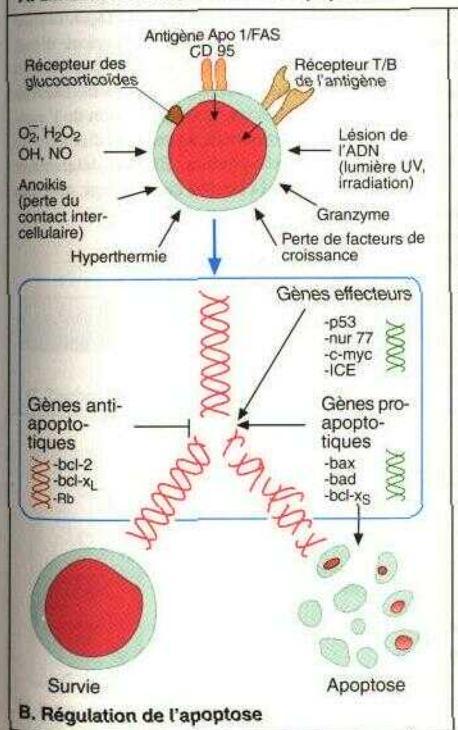
L'apoptose est un processus assujetti à une régulation génique qui requiert de l'énergie ainsi que la synthèse d'ARN et de protéines. L'apoptose peut être induite par divers signaux, dont certains stimuli physiologiques tels que la liaison du TCR ou du BCR. Par exemple, ce phénomène est observé quand ces récepteurs sont activés à un moment inapproprié ou sans stimulation simultanée de molécules accessoires (voir p. 35).

Certaines molécules de surface, telles que l'antigène CD95 (*APO-1* ou *Fas*), représentent des médiateurs importants de l'apoptose. CD95 appartient à la famille des récepteurs TNF/NGF *(tumor necrosis factor/nerve growth factor).* L'engagement de CD95 par le ligand de Fas/APO-1 donne souvent un signal apoptotique (*voir p.* 36). La perte du contact intercellulaire *(anoikis)* ou la disparition de facteurs de croissance peuvent également déclencher une apoptose. Tous ces modes de déclenchement semblent partager le stress oxydatif comme médiateur intracellulaire qui active des nucléases clivant l'ADN en fragments d'environ 200 paires de bases. Dans une électrophorese de l'ADN cette fragmentation se manifeste par un profil ressemblant à une échelle, considérée être caractéristique de l'apoptose (C.).

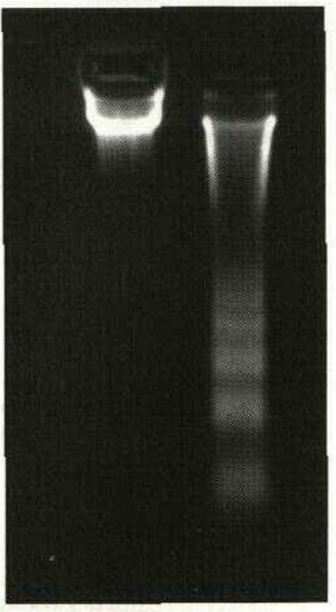
L'apoptose est accompagnée d'une activation de certains gènes. L'*interleukin-1β-converting-emyme* (ICE)joue un rôle important. Les gènes *c-myc, p53* et *nur77* sont également induits au début du processus apoptotique. En revanche, le produit du gène *bcl-2* a un effet anti-apoptotique. Ce gène est induit dans le manteau folliculaire, c'est-à-dire dans les cellules avec un réarrangement productif des gènes d'immunoglobulines, alors qu'il n'est pas détectable dans le centre germinatif caractérisé par un taux d'apoptose très élevé. L'effet de bcl-2 est contrebalancé par les produits des gènes *bax* et *bad* dont l'activation favorise l'apoptose. Bax forme un complexe avec bcl-2, l'inactivant à cette occasion. Bcl-X, une protéine connue sous deux formes différentes, est apparenté à bcl-2. La variante longue *bcl-*X_L a un effet anti-apoptotique alors que la forme courte *bcl-Xy* résultat d'un épissage alternatif, favorise l'apoptose. Une diminution de l'expression de *bax* et d'autres gènes pro-apoptotiques pourrait être impliquée dans l'apparition de néoplasies.



A. Différences entre nécrose et apoptose



B. Régulation de l'apoptose



C. Fragmentation de l'ADN (échelle)

A. Courbe de Heidelberg

Les techniques de précipitation permettent de déterminer la concentration d'antigènes ou d'anticorps. Elles peuvent être effectuées en phase solide (immunodiffusion radiale ou immuno-électrophorèse) ou en phase liquide (turbidimétrie ou néphélométrie).

La courbe de Heidelberg décrit le fait suivant : en cas d'excès d'anticorps (faible rapport antigène/anticorps), des complexes immuns solubles se forment, dont la quantité est proportionnelle à la concentration de l'antigène. Avec une concentration croissante de l'antigène, la région d'équivalence est atteinte. On observe alors la formation de complexes immuns insolubles qui précipitent et peuvent être visualisés. Si l'antigène est en excès, il y a formation de complexes immuns solubles dont la concentration correspond à celle de l'antigène. Cela peut donner l'impression, fausse, d'une faible concentration d'antigènes. Il est donc nécessaire de diluer les échantillons à analyser afin de maintenir la concentration de l'antigène dans la région ascendante de la courbe de Heidelberg et d'obtenir un résultat proportionnel à sa concentration.

B. Précipitation et agglutination

Précipitation : formation de complexes immuns avec des antigènes moléculaires. En maintenant constante la concentration de l'anticorps, l'antigène est dilué par diffusion, jusqu'à la formation **d'un** précipité lorsque la région d'équivalence est atteinte.

Agglutination : formation de complexes immuns avec des antigènes particulaires. **On** distingue les tests d'agglutination directe (par exemple test d'hémagglutination pour déterminer les groupes sanguins et agglutination **de** bactéries de Widal) et les tests d'agglutination indirecte (par exemple latex-agglutination **et** hémagglutination passive de Boyden).

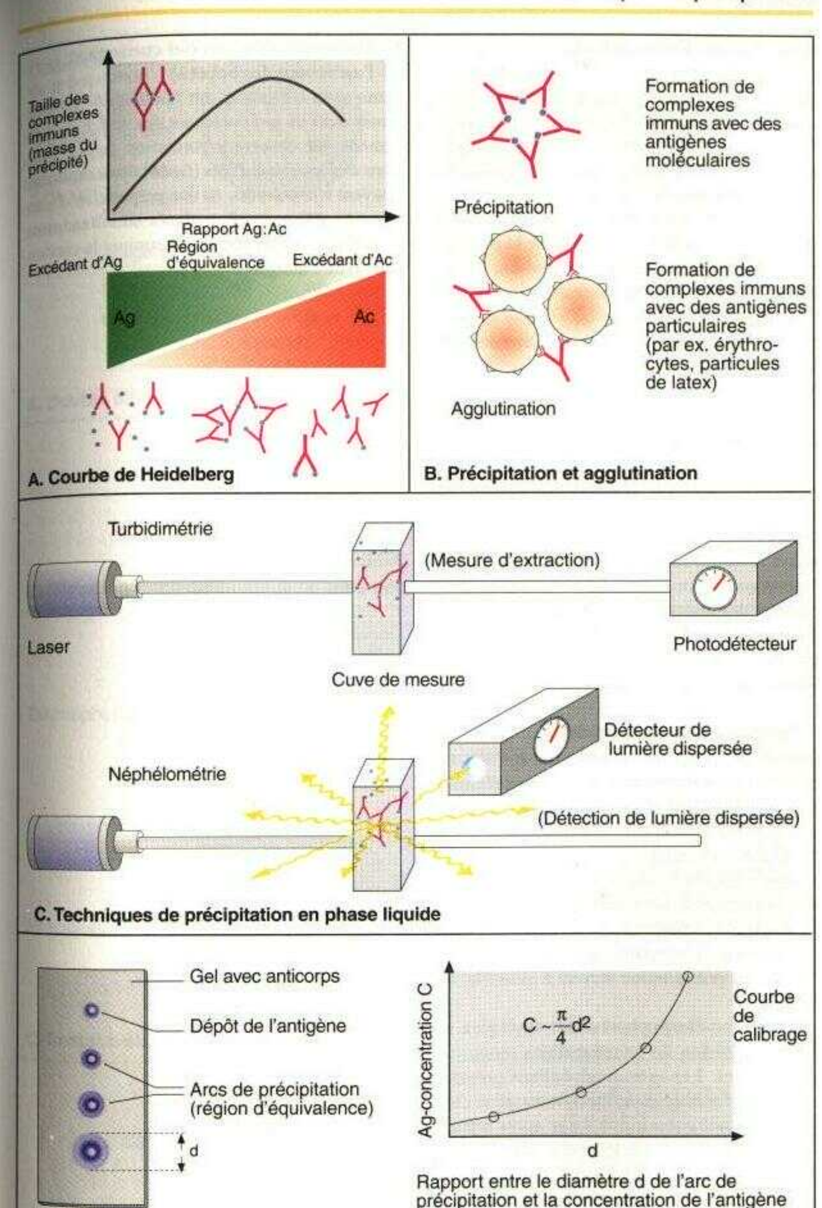
C. Techniques de précipitation en phase liquide

Turbidimétrie : l'échantillon contenant l'antigène est mis en contact avec un excès d'anticorps spécifique et déposé dans une cuve d'analyse. La formation de complexes immuns solubles change l'absorbance de la solution qui peut être mesurée par photométrie. Lors de 1 détermination du point final, l'accroissement d l'absorption dans une période donnée corres pond à la concentration de l'antigène.

Néphélométrie : cette technique mesure éga lement la formation de complexes immuns entre l'antigène dans l'échantillon et un antisérum spécifique. Les complexes immuns dispersent les rayons laser passant par la cuve. Les rayons dispersés sont focalisés par un système optique vers un photodétecteur, et la concentration de l'antigène est déterminée selon une courbe de calibrage.

D. Immunodiffusion radiale simple (1RS) de Mancini

On recouvre des plaques avec un gel qui contient un anticorps spécifique de l'antigène recherché, en distribution homogène. L'échantillon d'analyse est déposé dans des puits découpés. L'antigène continu diffuse de façon radiale dans le gel, en étant continuellement dilué. Lorsque la région d'équivalence est atteinte, les complexes immuns formés précipitent. Dans la méthode de Mancini, la concentration de l'antigène est proportionnelle au carré du diamètre de l'anneau de précipitation. Elle est déterminée par référence à la courbe de calibrage obtenue avec des standards.



A. Courbe de Heidelberg

B. Précipitation et agglutination

C. Techniques de précipitation en phase liquide

D. Immunodiffusion radiale simple (IRS) de Mancini

A. Double diffusion radiale (Ouchterlony)

Dans cette technique, l'antigène et l'anticorps diffusent dans un gel d'agarose aqueux. Dans les zones de réaction entre l'antigène et l'anticorps, des arcs de précipitation sont formés qui peuvent être colores. Cette méthode est particulièrement adaptée à la détection d'antigènes inconnus, qui peut être fondée sur le principe de symétrie des profils de précipation. En cas de similarité de deux antigènes, les arcs de précipitation fusionnent alors qu'elles se croisent pour deux antigènes différents ; en cas de similarité partielle, on observe la formation d'un «éperon».

B. Migration électrophorétique en sens opposé

À un pH donné (par exemple pH 8,2 pour les antigènes nucléaires solubles ou ENA), l'antigène et l'anticorps possèdent des charges différentes et migrent en sens opposé dans un champ électrique. Si le sérum du patient analysé contient des anticorps contre l'antigène évalué, des complexes immuns se forment au point de rencontre. Ces complexes sont détectables sous forme d'arcs de précipitation colorés.

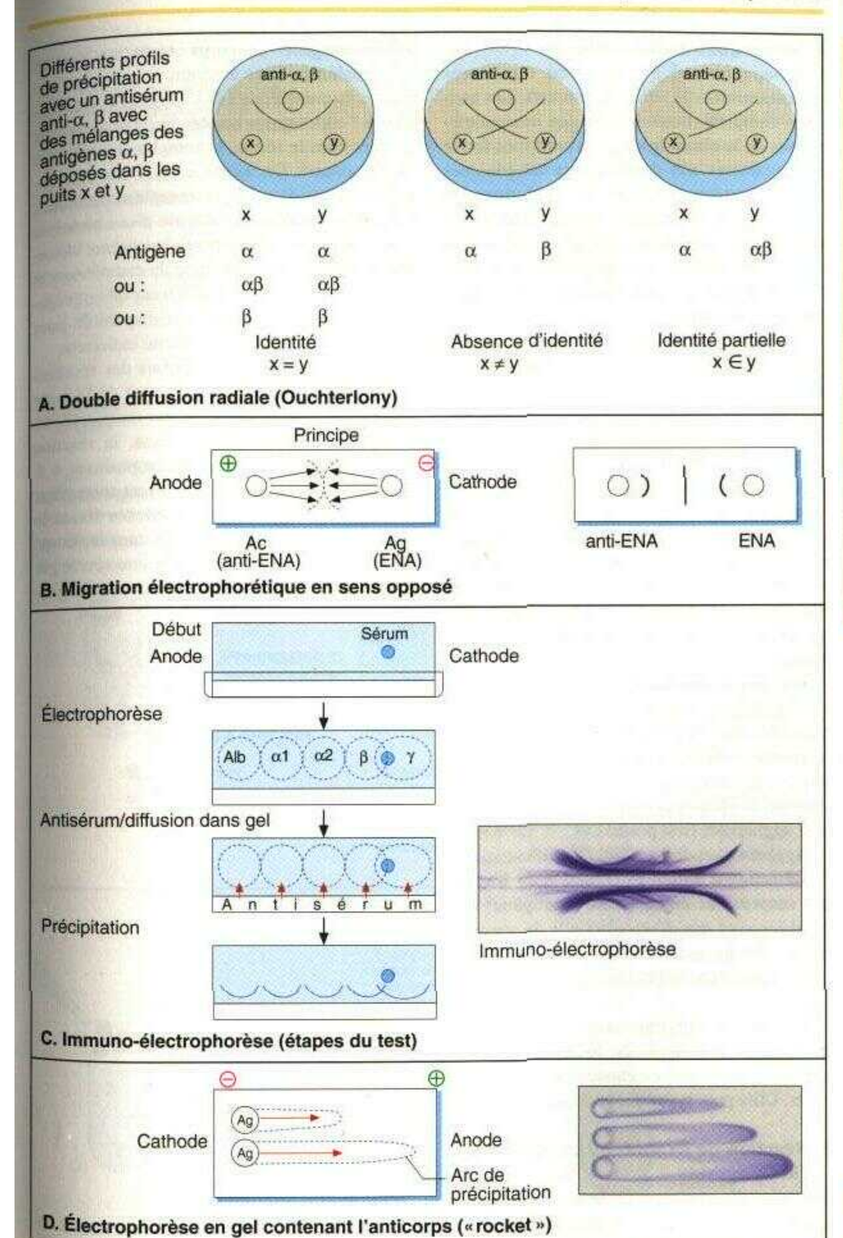
C. Immuno-électrophorèse

Cette méthode est une combinaison de l'électrophorèse des protéines et de l'immuno-précipitation. L'échantillon et un standard de référence sont d'abord séparés par électrophorèse. Puis on fait diffuser un antisérum perpendiculairement à la séparation électrophorétique. Dans la région d'équivalence, la formation de complexes immuns mène à l'apparition de lignes de précipitation précises. L'intensité, la forme et l'endroit des arcs de précipitation servent à identifier les protéines.

L'immuno-électrophorèse est appliquée en cas de suspicion de gammapathies mono- ou polyclonales. Les immunoglobulines polyclonales sont distribuées de façon homogène dans la fraction des gammaglobulines après séparation électrophétique. En revanche, les immunoglobulines monoclonales forment un pic local dans la fraction des gammaglobulines (gradient M) ; ce dernier se manifeste sous forme d'incurvation dans l'arc de précipitation.

D. Électrophorèse en gel contenant l'anticorps («rocket»)

Dans cette technique, on fait migrer les antigènes dans un gel contenant des anticorps vers l'anode. On observe la formation de précipita. tions étalées et incurvées (fusées, «rockets») qui peuvent être colorées. Si une préparation d'anti. gène de référence est analysée simultanément cette technique permet de déterminer la concentration de l'antigène.



	x	y	x	y	x	y
Antigène	α	α	α	β	α	αβ
ou :	αβ	αβ				
ou :	β	β				

A. Double diffusion radiale (Ouchterlony)

B. Migration électrophorétique en sens opposé

C. Immuno-électrophorèse (étapes du test)

D. Électrophorèse en gel contenant l'anticorps (« rocket »)

A. Techniques d'agglutination

1. *Hémagglutination :* détection d'anticorps agglutinant dans le sérum de patients. Les anticorps complets (naturels) sont des immunogiobulines de la classe IgM qui se lient sous forme de pentamères aux déterminants antigéniques des érythrocytes et peuvent les agglutiner. On les qualifie de « complets » puisque leur structure pentamérique leur permet d'agglutiner en l'absence de facteurs supplémentaires. Les anticorps contre les groupes sanguins ABO appartiennent à ce groupe.

On trouve aussi des anticorps incomplets (IgG). Ces anticorps se lient aux déterminants antigéniques des érythrocytes mais ne peuvent pas former un pont entre deux cellules. En revanche, une hémagglutination devient possible si l'écart entre les érythrocytes est diminué par l'ajout de supplément (albumine) ou d'une solution de faible concentration ionique; les anticorps IgG (incomplets) peuvent alors faire le pont entre deux cellules. Les anticorps produits par les patients Rh~ contre les érythrocytes Rh^+ (par exemple après une transfusion Rh-incompatible) sont un exemple d'anticorps incomplets.

2. *Agglutination au latex :* l'antigène reconnu par les anticorps recherchés est fixé à des particules de latex. Dans l'exemple montré d'une recherche du facteur rhumatoïde (FR), l'IgG est liée aux particules de latex. Si le sérum analysé contient le FR (= IgM-anti-IgG), les particules sont agglutinées (test positif).

Agglutination de bactéries (sans illustration) :

Détection d'*anticorps (réaction de Widal) :* des suspensions de bactéries (l'antigène) sont incubées avec une dilution sérielle du sérum de patient. Dans le cas d'une agglutination, le sérum contient un anticorps spécifique de l'antigène.

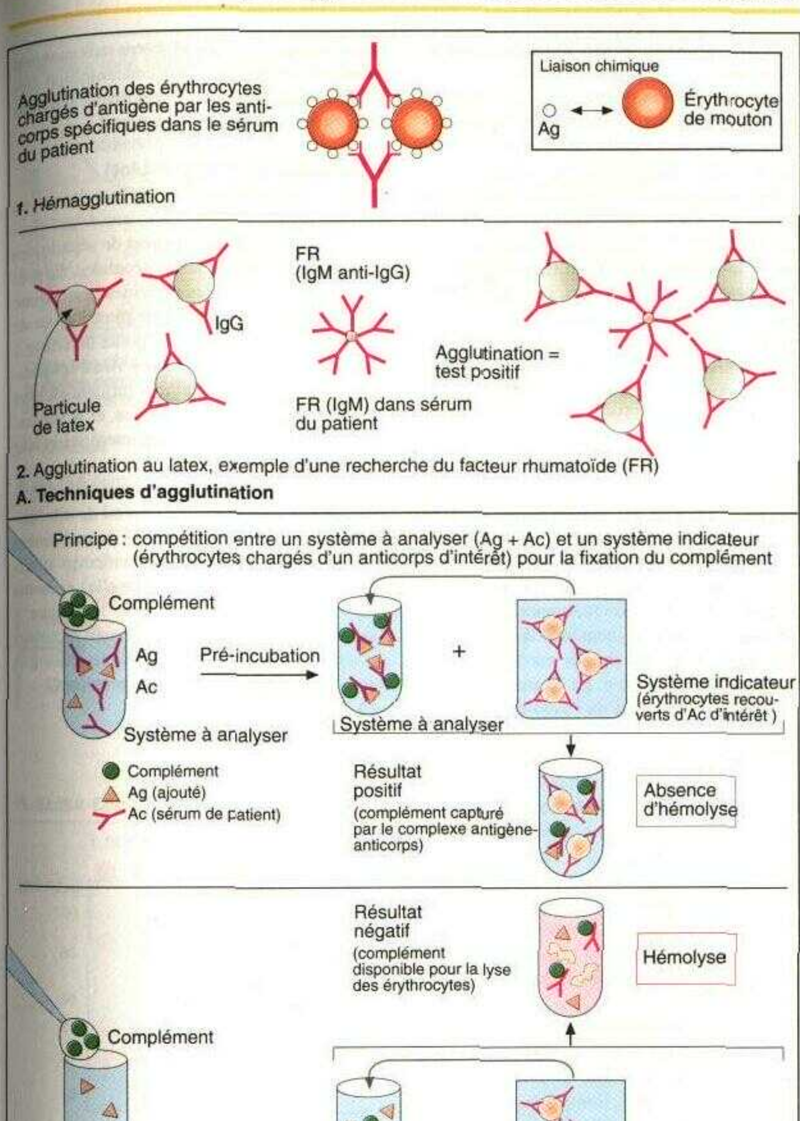
Détection *d'antigènes (réaction de Gruber) :* incubation de cultures de bactéries avec des anticorps spécifiques de classes ou types de bactéries. Utile pour typer des bactéries.

B. Réaction de fixation du complément (RFC)

Détection d'anticorps dans le sérum ou dans le liquide céphalorachidien de patients par la fixation et l'activation du complément par des complexes antigènes-anticorps. Après inactivation du complément dans le sérum du patient, on lu, ajoute du complément et l'antigène correspondant à l'anticorps recherché. Si cet anticorps est présent dans le sérum, le complément sera fixp et consommé. On ajoute ensuite des érythrocytes chargés d'anticorps (complexes immuns) le système indicateur. L'absence d'une hémolyse (dépendante du complément) du système indicateur indique la consommation du complément et correspond à un test positif. En cas de test négatif, le complément ajouté est disponible pour lyser des érythrocytes du système indicateur.

Cette méthode fournit parfois des résultats faux positifs, par exemple à cause de facteurs inhibiteurs dans le sérum (facteur rhumatoïde ou complexe immun). Dans ce cas, la réaction témoin (sans ajout d'antigène) est positive.

De plus, d'autres réactifs peuvent contaminer l'antigène et former des complexes fixant le complément avec des anticorps dans le sérum. Un tel résultat faux positif peut être révélé par une réaction positive obtenue avec un antigène témoin.


Agglutination des érythrocytes chargés d'antigène par les anticorps spécifiques dans le sérum du patient
Liaison chimique
Ag
Érythrocyte de mouton
1. Hémagglutination
FR (IgM anti-IgG)
IgG
Particule de latex
FR (IgM) dans sérum du patient
Agglutination = test positif
2. Agglutination au latex, exemple d'une recherche du facteur rhumatoïde (FR)
A. Techniques d'agglutination
Principe : compétition entre un système à analyser (Ag + Ac) et un système indicateur (érythrocytes chargés d'un anticorps d'intérêt) pour la fixation du complément
Complément
Ag
Ac
Pré-incubation
Système à analyser
+
Système indicateur (érythrocytes recouverts d'Ac d'intérêt)
Système à analyser
Complément
Ag (ajouté)
Ac (sérum de patient)
Résultat positif
(complément capturé par le complexe antigène-anticorps)
Absence d'hémolyse
Résultat négatif
(complément disponible pour la lyse des érythrocytes)
Hémolyse
Complément
Système à analyser (absence d'Ac spécifiques)
Système à analyser
Système indicateur
B. Réaction de fixation du complément (RFC)

A. ELISA (enzyme-linked **immunosorbent** assay)

Le test immuno-enzymatique est une méthode analytique quantitative où l'un des partenaires reactifs porte un marqueur enzymatique. L'antigène ou l'anticorps peuvent être marqués.

Dans le cas discuté, un support solide (en général une plaque « microtitre ») est recouvert avec l'antigène reconnu par *l'anticorps recherché.* Si le matériel à analyser (par exemple du sérum) contient ces anticorps, il se lie à l'antigène. Dans une deuxième étape du test, un anticorps secondaire (par exemple des fragments Fab d'anticorps de mouton contre des IgG humaines), marqué par une enzyme, se lie aux anticorps recherchés. Puis l'enzyme transforme un substrat non colore en un substrat coloré. À l'aide d'une courbe de calibrage obtenue avec un reactif standard, la concentration d'anticorps correspondant à la quantité de substrat coloré produite peut être calculée.

Lors de la détection d'un antigène par *«sandwich» ELISA,* un anticorps reconnaissant *V antigène recherché* est fixé au support solide. La quantité de l'antigène contenue dans l'échantillon analysé est déterminée par l'ajout d'un anticorps secondaire qui, en fixant l'antigène, complète la formation d'un «sandwich».

B. ELISA C1q en phase solide

Cette technique utilise des bandes en polystyrène recouvertes de C1q de façon covalente. Les complexes immuns (CI) circulant présents dans l'échantillon se lient à C1q. La détection des complexes immuns se fait à l'aide d'un anticorps anti-IgG humain marqué par une enzyme. Après l'ajout du substrat, un reactif coloré est produit, dont la quantité est proportionnelle à la concentration de complexes immuns circulants.

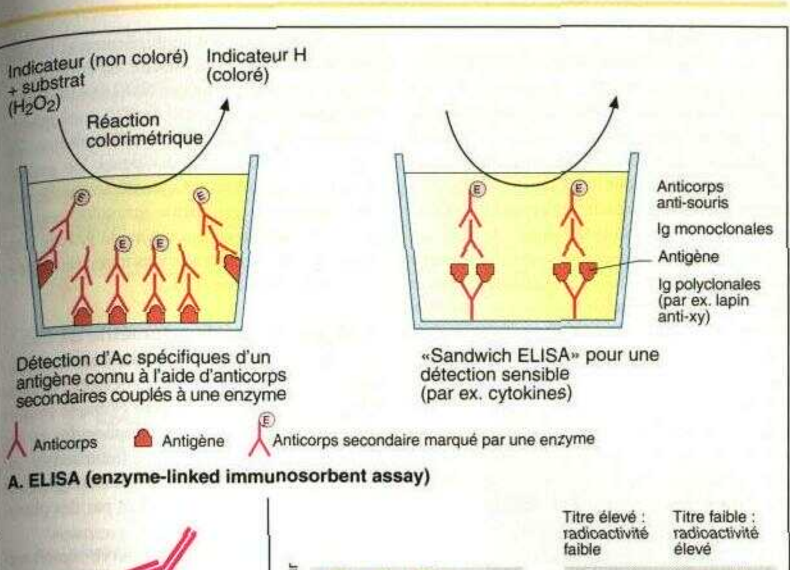
C. Radio-immunoessai (test classique)

Le radio-immunoessai (ou RIA) classique repose sur le principe d'une liaison compétitive. Dans le cas représenté, l'antigène reconnu par l'anticorps recherché est fixé à la phase solide. Les anticorps dans l'échantillon analysé et les anticorps radiomarqués ajoutés entrent en compétition pour les déterminants antigéniques disponibles; les anticorps libres sont ensuite éliminés par un lavage. Plus il y a d'anticorps dans le sérum, moins les anticorps radiornar ques peuvent lier l'antigène. Une concentration éle vée d'anticorps dans le sérum donne donc signal radioactif faible et vice versa.

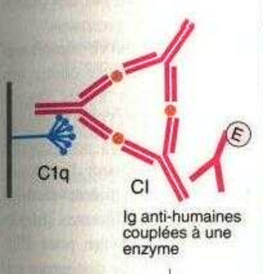
D. Immunoblot (Western-blot)

Une électrophorèse en gel de polyacrylarnide présence de SDS *(SDS-polycrylamide-gel ele trophoresis,* SDS-PAGE) permet de séparer de protéines selon leur poids moléculaire. En pré sence de SDS, toutes les protéines portent une charge électrique négative; de plus, l'ajout de 2-mercaptoéthanol réduit les ponts disulture à l'intérieur ou entre les protéines. Ainsi les paramètres de charge et de forme n'influent-ils plus sur la migration électrophorétique, et la séparation des protéines se fait uniquement selon leur poids moléculaire.

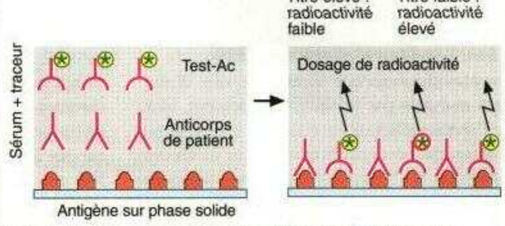
Les protéines sont ensuite transférées *(blotting)* sur une membrane (en général de nitrocellulose, NC); les protéines ainsi immobilisées peuvent ensuite reagir avec des anticorps spécifiques (dans l'exemple, de *Borrelia*) présents dans le matériel analysé. Cette technique a l'avantage *d'identifier les antigènes* reconnus par les anticorps, ce qui est possible grâce à la séparation électrophorétique des protéines.



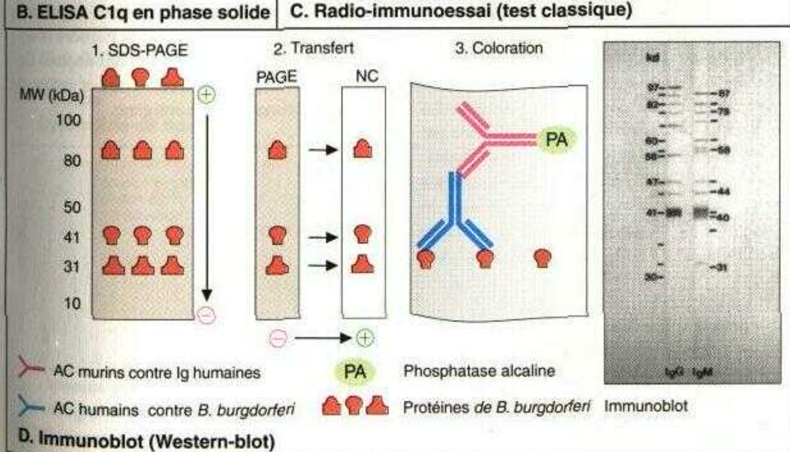
A. ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)



B. ELISA C1q en phase solide



C. Radio-immunoessai (test classique)



D. Immunoblot (Western-blot)

A. Fluorescence

La luminescence d'une matière excitée par un rayonnement est appelée *fluorescence.* La matière fluorescente n'absorbe qu'une partie de l'énergie du rayonnement, de sorte que la partie restante peut être émise avec une énergie plus faible, c'est-à-dire une longueur d'ondes plus élevée. La fluorescéine isothiocyanate **(FITC)** est le réactif le plus souvent utilisé ; la FITC est excitée par la lumière d'une longueur d'ondes entre 450 et 500 nm (bleu) et émet de la lumière fluorescente de plus faible énergie avec une longueur d'ondes entre 500 et 550 nm (jaune-vert).

Les microscopes à fluorescence utilisent des filtres sélectifs qui ne laissent passer vers l'échantillon fluorescent que la lumière d'une longueur d'ondes choisie (par exemple 470 nm) ; inversement, un filtre dichromique et un filtre de bande passante ne dirigent vers l'observateur que la lumière d'une longueur d'ondes entre 520 et 550 nm.

B. Immunofluorescence

L'*immunofluorescence directe* se sert d'anticorps marqués par le réactif fluorescent, alors que F *immunofluorescence indirecte* s'appuie sur un anticorps secondaire marqué par un fluorochrome pour révéler la fixation de l'anticorps primaire spécifique de l'antigène. L'immunofluorescence directe permet de détecter deux antigènes ou plus simultanément. En revanche, l'immunofluorescence indirecte possède une sensibilité supérieure pour la détection d'antigènes faiblement exprimés, puisque plusieurs molécules de l'anticorps secondaire peuvent se lier à une molécule d'anticorps primaire. La membrane cellulaire peut être perméabilisée par fixation afin de permettre la détection d'antigènes cytosoliques. L'immunofluorescence est également utilisée pour l'analyse de cellules en suspension, de sections de tissus ou de préparations obtenues à l'aide de cytocentrifugeuses (B.2.).

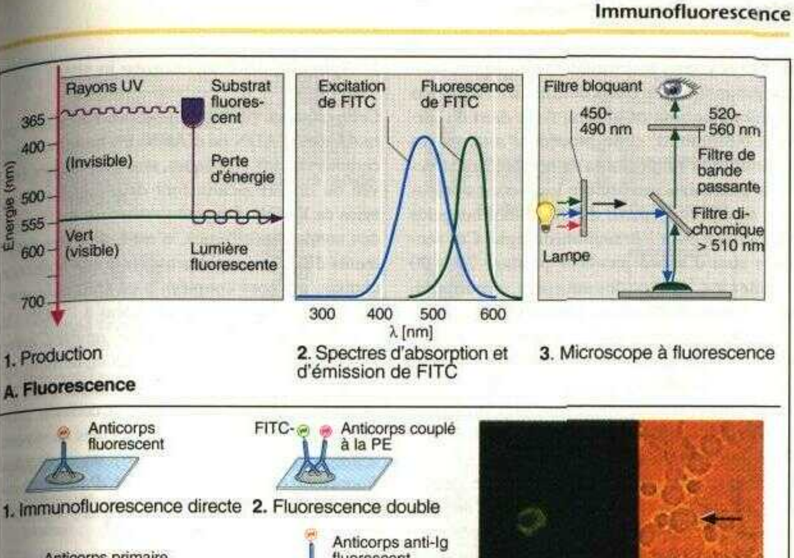
C. Cytométrie de flux

Dans un cytomètre de flux (C.l.), les cellules sont d'abord mises en suspension monocellulaire dans une chambre à flux en vibration, puis passées à travers un rayon laser sous forme de gouttes. La dispersion de la lumière laser est mesurée par des photomultiplicateurs. La *dispersion en avant* de la lumière est corrélée à | taille des cellules, alors que la *dispersion latérale* (mesurée dans un angle de 90°) correspond ' la granulosité et au rapport cytosol/noyau dp cellules. On peut ainsi distinguer les grande cellules avec un rapport cytosol/noyau élevé et un cytoplasme granuleux (granulocytes) des petites cellules ayant un noyau de grande taille (lymphocytes). Les monocytes montrent un phénotype intermédiaire (C.2.).

D. Histogramme de cytométrie de flux

Au sein des fractions cellulaires ainsi délirai. tées, la fluorescence peut être mesurée; dans un même échantillon, on peut par exemple évaluer l'immunofluorescence des lymphocytes et des monocytes. L'intensité de la fluorescence est assez bien corrélée à la densité de l'antigène à la surface cellulairî et est mesurée par des photomultiplicateurs **(D.l.).**

La méthode xrmet de se servir simultanément de plusieirs anticorps dirigés contre des antigènes différents et couplés à des fluorochromes difféeits, tels que la FITC et la phycoérythrine (PE). Ces deux reactifs sont excités par une lumière aser d'une longueur d'ondes de 588 nm mais (mettent des lumières fluorescentes de longueurs d'ondes différentes (lumière verte pour BTC, lumière rouge pour PE). Une telle analys; permet ainsi de distinguer par exemple les populations cellulaires exprimant les deux antigènis (émettant de la lumière rouge ainsi que verte),de celles exprimant un seul des antigènes (lumiire rouge ou verte) et enfin de celles n'exprimant aucun antigène.

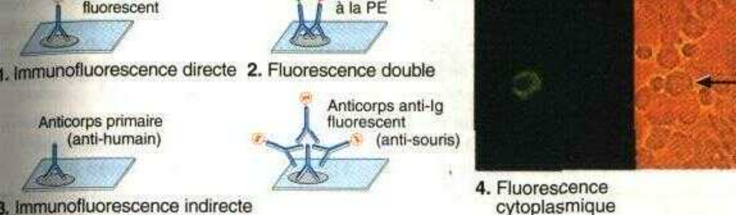


1. Production

2. Spectres d'absorption et d'émission de FITC

3. Microscope à fluorescence

A. Fluorescence



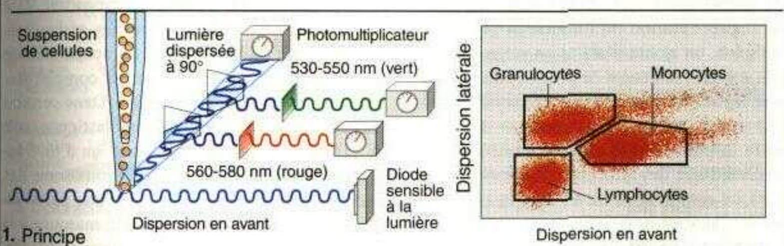
1. Immunofluorescence directe

2. Fluorescence double

3. Immunofluorescence indirecte

4. Fluorescence cytoplasmique

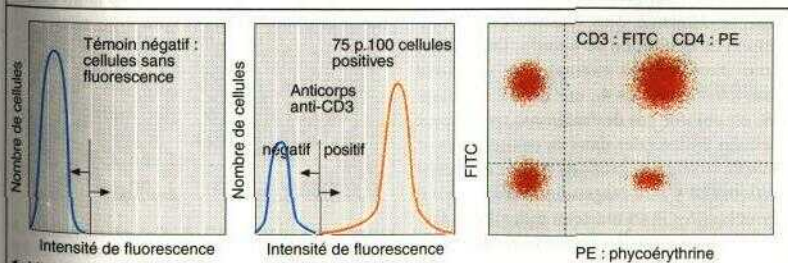
B. Immunofluorescence



1. Principe

C. Cytométrie de flux

2. Séparation de fractions cellulaires



1. Histogrammes

D. Histogramme de cytométrie de flux

2. « Dot-Plot », analyse de 2 couleurs

A. Colorations immunohistologiques

Les échantillons de tissus destinés à l'évaluation histologique sont en général fixés dans du formol. Néanmoins, cette procédure altérant les déterminants antigéniques de nombreuses structures cellulaires, on préfère les sections préparées au cryostat à partir d'échantillons congelés rapidement pour l'immunohistologie. Ces sections sont d'abord incubées pendant 20 à 30 minutes à 4 °C avec des anticorps, majoritairement des anticorps monoclonaux murins, spécifiques de l'antigène choisi ; après des étapes de lavage, l'incubation avec un anticorps secondaire contre les Ig de souris a lieu. On se sert fréquemment d'anticorps secondaires biotinylés, c'est-à-dire couplés à la biotine. La biotine possède une affinité extrêmement élevée pour la protéine streptavidine ; cette dernière est ajoutée sous forme d'un complexe associé à l'enzyme peroxydase, marquant ainsi l'antigène cible par cette enzyme. Après l'ajout d'un substrat chromogène tel que la diaminobenzidine **(DAB)** ou l'amino-éthylcarbazole (AEC), une reaction colorante est déclenchée qui reflète précisément la distribution de l'antigène dans le tissu.

La méthode *APAAP* est également très répandue : après fixation de l'anticorps primaire à l'antigène, on ajoute d'abord un anticorps anti-Ig de souris (« anticorps de pont»), puis un complexe formé par l'enzyme phosphatase alcaline (PA) et un anticorps monoclonal de souris contre la phosphatase alcaline (anti-PA). Par l'intermédiaire des anticorps «de pont» et primaire, ce complexe se lie à l'antigène cible ; la réaction enzymatique avec le substrat chromogène provoque enfin une précipitation colorée dépendant de l'antigène dans le tissu. La sensibilité de détection peut être accrue par une répétition de la reaction de «pont». Deux illustrations montrent des exemples de réactions immunochimiques : en **4.,** une cellule tumorale isolée est colorée par des anticorps spécifiques de cellules épithéliales dans un environnement de moelle osseuse négatif; en 5., des anticorps spécifiques de CD22 réagissent fortement avec les lymphocytes B du manteau folliculaire, faisant ainsi apparaître clairement la structure du centre germinatif.

B. Hybridation fluorescente in situ (FISH)

Cette méthode permet la détection spécifique d molécules d'ADN ou d'ARN. Un traitement na certains réactifs chimiques, une température élevée ou un pH alcalin font dissocier les deux brins de l'ADN. On peut synthétiser ou obteni des sondes spécifiques, c'est-à-dire des frac. ments d'ADN complémentaires à une séquence choisie, qui sont couplées à un fluorochronie Les sondes marquées s'hybrident à l'ADN de l'échantillon, le fluorochrome rendant cette hybridation visible. On dispose également de sondes spécifiques d'ARN : il est possible de détecter l'ARN correspondant à certains produits cellulaires tels que les cytokines au niveau d'une cellule individuelle. Outre les molécules fluorescéine et biotine, on utilise d'autres complexes immuns comme marqueurs (par exemple digoxigénine-anti-digoxigénine).

C. Exemple d'une coloration de type FISH dans une translocation 8:21

Pendant l'interphase d'une cellule normale, on peut visualiser le gène ETO sur le chromosome 8 et le gène AML-1 sur le chromosome 21 à l'aide de sondes d'ADN marquées respectivement à la FITC ou à la PE. La sonde utilisée pour détecter le gène AML-1 est complémentaire d'un long segment d'ADN. Dans certains cas de leucémies aiguës lymphoblastiques (voir p. 116), on observe une translocation d'un fragment du chromosome 21 sur le chromosome 8 et vice versa. Cet événement place une partie du gène AML-1 détecté par la sonde marquée à la FITC à proximité du gène ETO marqué à la PB. La fusion des deux gènes devient alors visible par des signaux rouges et verts avoisinants.

Par ex. ganglions, rate ou tissu tumoral

N2

Échantillon chirurgical

Congélation rapide

Coupes au cryostat

Coupes fines de 4-8 µm sur lames

1. Préparation des coupes

③ Streptavidine/peroxydase

B S POX

② Anticorps (lapin-anti-souris couplé à la biotine)

① Anticorps (souris)

+ Substrat chromogène (DAB : diaminobenzidine)

Lame avec antigène

2. Coloration à biotine-avidine/peroxydase

Phosphatase alcaline

③ Complexe APAAP (Ac murin)

① Anticorps primaire (souris)

+ Substrat chromogène

② Anticorps de pont (lapin)

3. Coloration APAAP



4. Détection de cellules tumorales dans la moelle osseuse

5. Coloration du manteau folliculaire à l'aide d'anticorps anti-CD22

A. Colorations immunohistologiques

– Température
– Formamidase
– Solutions alcalines

Dissociation des ponts H, ADN sous forme de simple brin

Hybridation

Sonde d'ADN complémentaire marquée au fluorochrome

1. À l'aide de sondes d'ADN

ARN

Sonde d'ARN complémentaire, marquée à la digoxigénine

Hybridation

Fixation douce

+ Ac anti-digoxigénine marqué à la FITC

+

Fluorescence spécifique d'ARN

2. À l'aide de sondes d'ARN

B. Hybridation fluorescente in situ (FISH)

Chromosome 8

Chromosome 21

Chromosome 8q-

Chromosome 21q+

Gène ETO

Gène AML-1

t(8:21)

Cellule normale

Cellule t(8:21)

Cytogénétique en interphase

C. Exemple de coloration FISH dans une translocation 8:21

Analyses biologiques

A. Isolement de cellules mononucléées du sang périphérique

Les cellules mononucléées du sang peuvent être séparées des autres composantes du sang par leur densité. On dépose du sang dilué et anticoagulé sur une couche de Ficoll-Hypaque (densité de 1,077 g/1). Après centrifugation, les cellules de faible densité, lymphocytes et monocytes, flottent au-dessus du Ficoll alors que toutes les autres composantes du sang forment un culot au fond du tube. Les cellules mononucléées peuvent être récupérées à l'aide d'une pipette. Lors d'une incubation dans des flacons de culture cellulaire, les monocytes adhèrent au plastique, permettant ainsi d'enrichir les lymphocytes non adhérents.

B. Séparation de lymphocytes T et B : formation de rosettes

Les lymphocytes T expriment des molécules d'adhésion comme CD2. Cet antigène interagit avec LFA-3 (CD58) à la surface d'érythrocytes de mouton. Un traitement enzymatique à la neuraminidase ou au 2-aminoéthyl-isothiouronium-bromide (AET) rend la molécule d'adhésion sur les érythrocytes plus accessible à l'interaction avec les lymphocytes T. Cela permet la formation de rosettes composées d'une cellule T avec plusieurs érythrocytes de mouton. Les cellules formant des rosettes peuvent être isolées par centrifugation dans un gradient de Ficoll. Suite à une lyse hypotonique des érythrocytes, on obtient des lymphocytes T d'une pureté d'environ 95 p.100.

Les cellules ne formant pas de rosettes (majoritairement des lymphocytes B et des monocytes) flottent au-dessus de la couche de **Ficoll et** peuvent être récupérées.

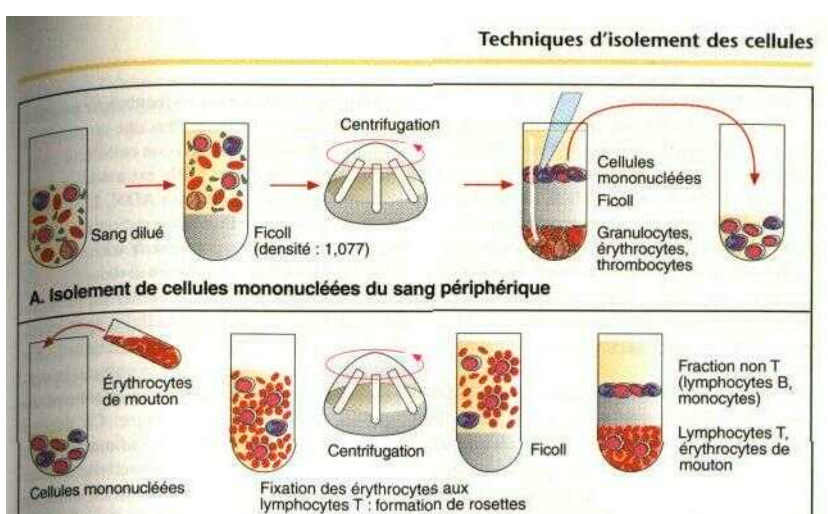
C. Séparation de populations cellulaires à l'aide d'anticorps

Les flacons ou boîtes de culture cellulaire peuvent être recouverts par des anticorps en présence d'un pH alcalin *(panning).* Lorsque de telles surfaces recouvertes d'anticorps sont mises en contact avec un mélange cellulaire, les cellules exprimant l'antigène spécifique sont retenues par le plastique alors que les cellules négatives sont éliminées en décantant et en lavant.

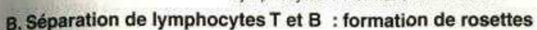
Les cellules exprimant l'antigène sont réc perces à l'aide de manipulations mécaniques d'une digestion enzymatique. Le couplage d'à ticorps à des billes ferromagnétiques *(bead* disponibles en divers diamètres) permet égal ' ment d'enrichir des populations cellulaire exprimant ou non un antigène (séparation irn munomagnétique). À l'aide d'un aimant, les ce] Iules positives chargées de fer sont séparées de la suspension cellulaire. Cette méthode est particulièrement adaptée à l'élimination de cellules non souhaitées (sélection négative). On pem ainsi éliminer une cellule tumorale parmi mille cellules normales, c'est-à-dire atteindre une déplétion d'un facteur de 3 à 4 logarithmes.

D. Séparation cellulaire par cytométrie de flux

À la différence d'un cytomètre de flux «normal» *(voir* p. 75C), un trieur cellulaire activé à la fluorescence *(fluorescence activated cell sorter,* FACS) dispose d'un système pour donner des charges électriques aux gouttes contenant les cellules : les gouttes contenant une cellule fluorescente obtiennent une charge positive et celles avec pas de fluorescence, une charge négative. Le flux cellulaire passe ensuite entre des plaques électriques de déviation : les cellules positives et négatives sont déviées en direction opposée et peuvent ainsi être récoltées séparément. Cette méthode permet d'obtenir des populations cellulaires d'une pureté de 99 p. 100.



A. Isolement de cellules mononucléées du sang périphérique



Érythrocytes
de mouton

Cellules mononucléées

Centrifugation

Ficoll

Fixation des érythrocytes aux
lymphocytes T : formation de rosettes

Fraction non T
(lymphocytes B,
monocytes)

Lymphocytes T,
érythrocytes de
mouton

B. Séparation de lymphocytes T et B : formation de rosettes

Support en
plastique
recouvert
d'anticorps

Fixation des
cellules
exprimant
l'antigène

Cellules
négatives

1. Méthode de *panning*

Anticorps
couplé aux
billes (*beads*)
magnétiques

Cellules
exprimant
l'antigène,
attirées par
l'aimant

Aimant

Cellules
négatives

2. Séparation immunomagnétique

C. Séparation de populations cellulaires à l'aide d'anticorps

Suspension cellulaire
dans une cuve vibrante

Photomultiplicateur pour
lumière dispersée à 90°

Photomultiplicateur
pour lumière de
530-550 nm (verte)

Filtre de bande
passante

Photomultiplicateur
pour lumière de
560-580 nm (rouge)

Miroirs dichromiques

Laser

Diode photo-
sensible

Dispersion «en avant»

Cellules positives

Cellules négatives

D. Séparation cellulaire par cytométrie de flux

Analyses biologiques

A. Tests d'activation

Les cellules T sont activées et **stimulées pour** proliférer au contact avec l'antigène spécifique. Une fraction infime des cellules T du sang périphérique (de l'ordre d'une cellule sur 10000 au moins) reagit avec un antigène individuel. Pour évaluer l'état fonctionnel des cellules T in vitro, **on** utilise par conséquent des activateurs polyclonaux. Ces réactifs, par exemple les *lectines phytohémagglutinine* et *concanavaline A,* stimulent toutes les cellules T indépendamment **du** TCR.

Les anticorps spécifiques du complexe CD3 associé au TCR peuvent induire la formation de complexes de molécules CD3 *(cross-linking)* et ainsi simuler la reconnaissance physiologique de l'antigène, stimulant ainsi la plupart des cellules. L'activation des cellules T est ensuite évaluée par la mesure des cytokines telles que le GM-CSF, l'IL-2, l'IL-4 ou l'IFN-γ dans le surnageant des cultures. L'augmentation de la concentration cytosolique du calcium est un événement très précoce et peut être observé quelques secondes après la liaison du TCR *(voir* p. 17). L'accroissement de la concentration calcique est détecté à l'aide de réactifs colores tels que *VINDO-1 :* la liaison au calcium change le spectre de lumière fluorescente émise par ces reactifs. Ce changement peut être quantifié précisément à l'aide d'un cytomètre de flux *(voir* p. 74).

Les cytomètres de flux sont également utiles pour analyser l'expression de marqueurs d'activation à la surface cellulaire. L'expression de certaines molécules telles que CD69 ou CD71 (le récepteur de la transferrine) augmente quelques heures après l'activation alors que l'accroissement de l'expression de CD25 ou des molécules du CMH est constaté après un à trois jours.

L'analyse du cycle cellulaire est une méthode coûteuse d'évaluation de l'activation cellulaire. Elle permet de calculer le nombre de cellules au repos, activées ou en division.

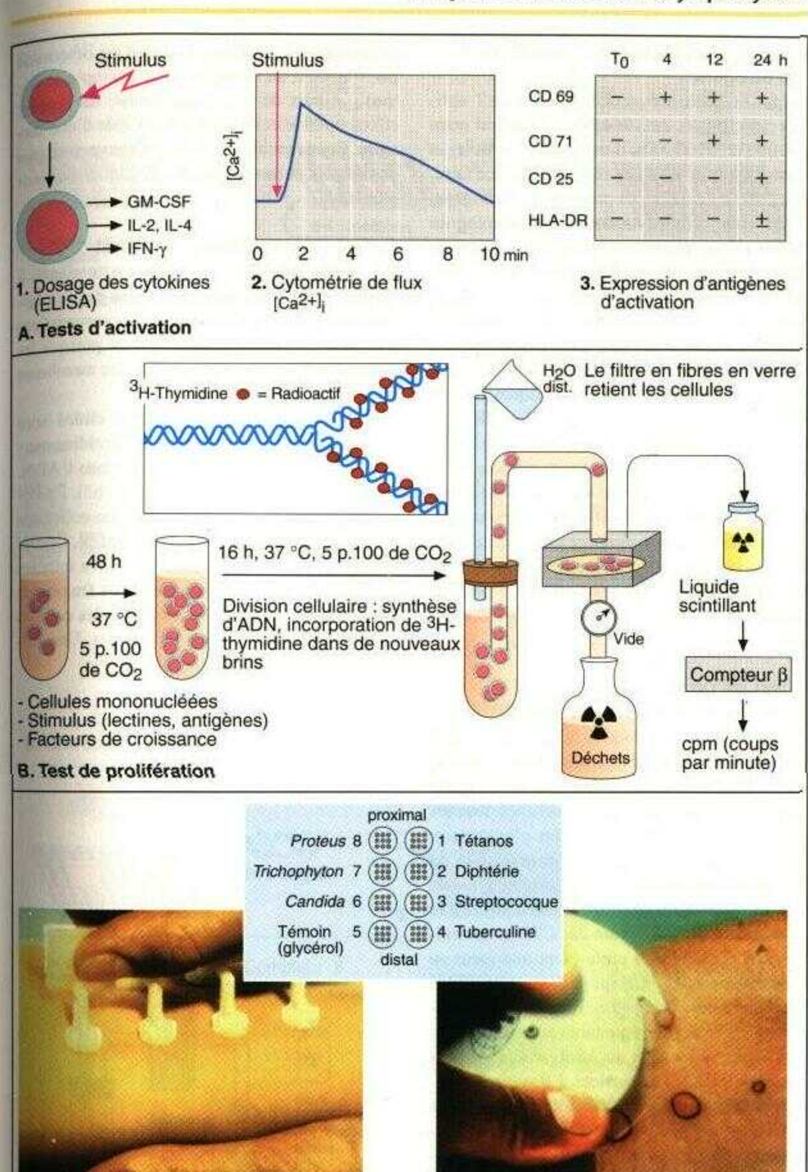
B. Test de prolifération

La capacité de prolifération cellulaire est souvent étudiée comme paramètre fonctionnel des cellules T (test de stimulation lymphocytaire ou test de transformation). Elle est évaluée par une culture des cellules dans un incubateur pendant 72 à 96 heures à 37 °C et dans une atmosphère de 5p. 100 de CO,. La division cellulaire commence après 48 heures : elle est associée à un redoublement du contenu en ADN. L'ajout au milieu de culture de thymidine radiomarquée au tritium mène à l'incorporation de tritium radioactif dans l'ADN de cellules en division.

Après une période d'incubation supplémentaire de 16 à 24 heures, les cellules sont récoltées à l'aide d'appareils automatiques. En rinçant les puits de la plaque de culture, la suspension cellulaire est récupérée et acheminée vers un filtre en fibres de verre. Ce dernier retient les cellules et l'ADN radiomarqué de poids moléculaire élevé. La radioactivité retenue par le filtre est finalement quantifiée dans un compteur bêta. Elle est correlée au taux de réplication de l'ADN et donc à la prolifération,

C. Fonction des cellules T in vivo : Multitest* Mérieux

Le Multitest® Mérieux est un timbre prêt à l'emploi avec 8 têtes équipées de petites pointes qui contiennent des antigènes de bactéries ou de champignons, dissous dans de la gélatine. L'application des pistons introduit dans la peau ces antigènes, auxquels la plupart des individus sont exposés. Quarante-huit heures plus tard, on mesure la réaction cutanée qui correspond à une réaction de type hypersensibilité retardée (voir p. 57A). Une induration d'un diamètre de plus de 2 mm est considérée positive.



C. Fonction des cellules T in vivo : Multitest® Mérieux

A. Production de clones T spécifiques d'antigènes

Malgré la faible fréquence de cellules T antigène-spécifiques dans le sang (en général entre 1/10000 et 1/100000), il est possible d'isoler et de multiplier in vitro ces cellules. Pour ce faire, on incube les cellules en présence de l'antigène, d'IL-2 et de cellules mononucléées autologues irradiées. Les cellules mononucléées servent de cellules présentatrices d'antigène. Après deux jours d'incubation, on restimule avec l'antigène et des cellules présentatrices. Cette stimulation hebdomadaire est repétée plusieurs fois. Ces conditions permettent de multiplier le faible nombre de cellules antigène-spécifiques présent dans la culture de départ ; en revanche, elles restent diluées dans une majorité de cellules T non spécifiques. On effectue donc une *dilution limite* des cultures qui montrent des signes de croissance (les cellules en prolifération forment souvent de grands amas) ; après ce clonage, certains puits de la plaque de culture contiendront une seule cellule T. Les clones de cellules T peuvent ensuite être propagés en présence d'IL-2 et d'antigène.

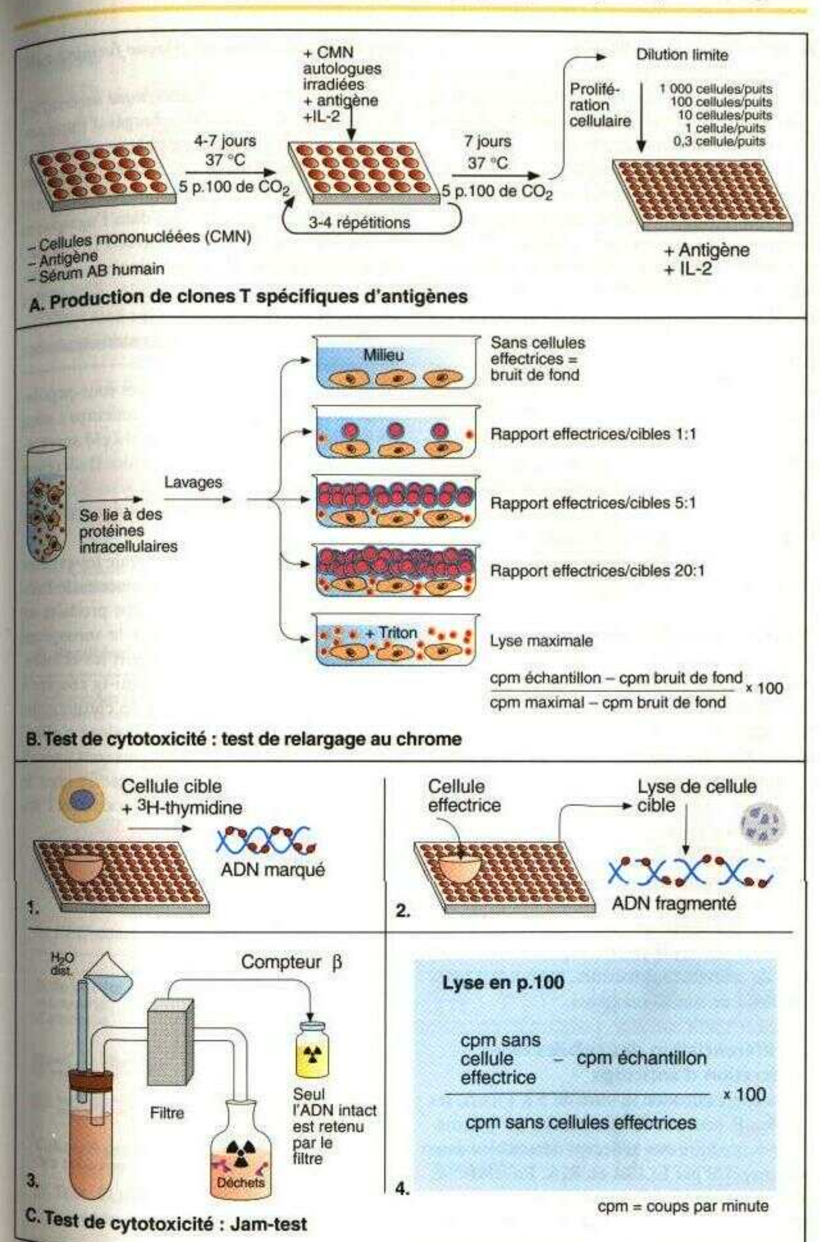
B. Test de cytotoxicité : test de relargage au chrome

Les cellules T cytotoxiques (CTL) spécifiques d'un antigène peuvent tuer des cellules présentant l'antigène correspondant par leurs molécules HLA. En revanche, les cellules tueuses naturelles (NK) tuent des cellules n'exprimant pas de molécules du CMH ou des molécules du CMH étrangères *(voir p.* 36). Le *test de relargage au chrome (*ou *chrome-release assay)* est le test standard de la fonction des CTL et des cellules NK. Les cellules cibles sont marquées au chrome radioactif (^{51}Cr) qui se lie aux protéines cytoplasmiques. Une petite fraction de la radioactivité est relarguée spontanément par les cellules (lyse spontanée ou *background).* Après l'ajout de cellules effectrices à des concentrations différentes, les cellules cibles sont lysées en 4 à 6 heures. Cette lyse est liée à la perméabilisation de la membrane cellulaire par la perforine et les graiizymes *(voir* p. 37D), ce qui permet le relargiige du chrome radioactif détectable dans le surnageant. Plus la lyse est efficace *(killing),* plus la quantité **de** chrome libérée est importante. Le relargage maximal est déterminé par l'ajout d'un détergent (par exemple le M ton). Le taux de lyse dépend aussi du rappon effecteur/cible et il est calculé à l'aide d'une formule. En revanche, cette méthode ne permet pas de détecter la mort cellulaire par apoptose (voii. plus bas).

C. Test de cytotoxicité : Jam-test

Le test de relargage au chrome a tendance à sous-estimer l'efficacité de la lyse par les cellules effectrices. Certaines cellules meurent par apoptose, ce qui ne peut être détecté puisque les vésicules apoptotiques possèdent une membrane intacte qui retient le ^{51}Cr.

Dans le *Jam-test,* les cellules cibles sont d'abord incubées en présence de thymidine marquée au tritium, qui est incorporée dans l'ADN Lors de la mort par apoptose *(voir* p. 65), l'ADN est fragmenté en petits morceaux. En collectant les cellules avec un appareil automatisé, l'ADN de haut poids moléculaire des cellules intactes est retenu par le filtre, alors que les fragments d'ADN de faible poids moléculaire des cellules apoptotiques passent dans les déchets. Une formule permet de calculer le taux de lyse.



+ CMN
autologues
irradiées
+ antigène
+IL-2
4-7 jours
37 °C
5 p.100 de CO_2
7 jours
37 °C
5 p.100 de CO_2
3-4 répétitions
Prolifé-
ration
cellulaire
Dilution limite
1 000 cellules/puits
100 cellules/puits
10 cellules/puits
1 cellule/puits
0,3 cellule/puits
– Cellules mononucléées (CMN)
– Antigène
– Sérum AB humain
+ Antigène
+ IL-2
A. Production de clones T spécifiques d'antigènes
Milieu
Sans cellules
effectrices =
bruit de fond
Rapport effectrices/cibles 1:1
Lavages
Se lie à des
protéines
intracellulaires
Rapport effectrices/cibles 5:1
Rapport effectrices/cibles 20:1
+ Triton
Lyse maximale
$\frac{\text{cpm échantillon} - \text{cpm bruit de fond}}{\text{cpm maximal} - \text{cpm bruit de fond}} \times 100$
B. Test de cytotoxicité : test de relargage au chrome
Cellule cible
+ ^{3}H-thymidine
ADN marqué
1.
Cellule
effectrice
Lyse de cellule
cible
ADN fragmenté
2.
H_2O
dist.
Compteur β
Filtre
Seul
l'ADN intact
est retenu
par le
filtre
Déchets
3.
Lyse en p.100
$\frac{\text{cpm sans cellule effectrice} - \text{cpm échantillon}}{\text{cpm sans cellules effectrices}} \times 100$
4.
cpm = coups par minute
C. Test de cytotoxicité : Jam-test

A. Activation des cellules B

L'analyse quantitative des immunoglobulines est un bon paramètre fonctionnel des cellules B in vivo. Lors d'un défaut d'anticorps, d'autres tests fonctionnels doivent être effectués :

Les anticorps dirigés contre les immunoglobulines de surface peuvent lier ces dernières entre elles *(cross-linking)* et simulent ainsi la stimulation physiologique par un antigène. Pour ce test, on se sert de fragments Fab d'anticorps anti-IgM afin d'éviter l'effet inhibiteur de liaison d'immunoglobulines au récepteur Fc. Un *cross-linking* très efficace est provoqué par des bactéries *Staphylococcus aureus* du groupe Cowan C (SAC) lyophilisées. Par analogie aux cellules T, la liaison de l'antigène provoque un accroissement de la concentration cytoplasmique du calcium après quelques secondes et une expression accrue des antigènes CD69 et CD71 (récepteurs de la transferrine) après quelques heures ; après 2 à 3 jours, l'expression des marqueurs CD25 et CD23 est également augmentée.

B. Prolifération des cellules B

Suite à l'activation par *cross-linking* **de** l'Ig, les cellules B ont besoin d'un deuxième stimulus afin de proliférer : par exemple, des cytokines telles que l'IL-2, l'IL-6 ou l'IL-14 (facteurs de croissance des cellules B), des récepteurs solubles (fragments solubles de CD23) ou la liaison de CD40 par son ligand. Par analogie aux cellules T, on mesure la prolifération par l'incorporation de thymidine tritiée dans des cultures de 72 heures *(voir* p. 81B).

En présence d'un *cross-linking* des Ig de surface extrêmement efficace, par exemple par SAC, les cellules B semblent produire des facteurs de croissance autocrines, les **rendant** indépendantes de stimuli exogènes.

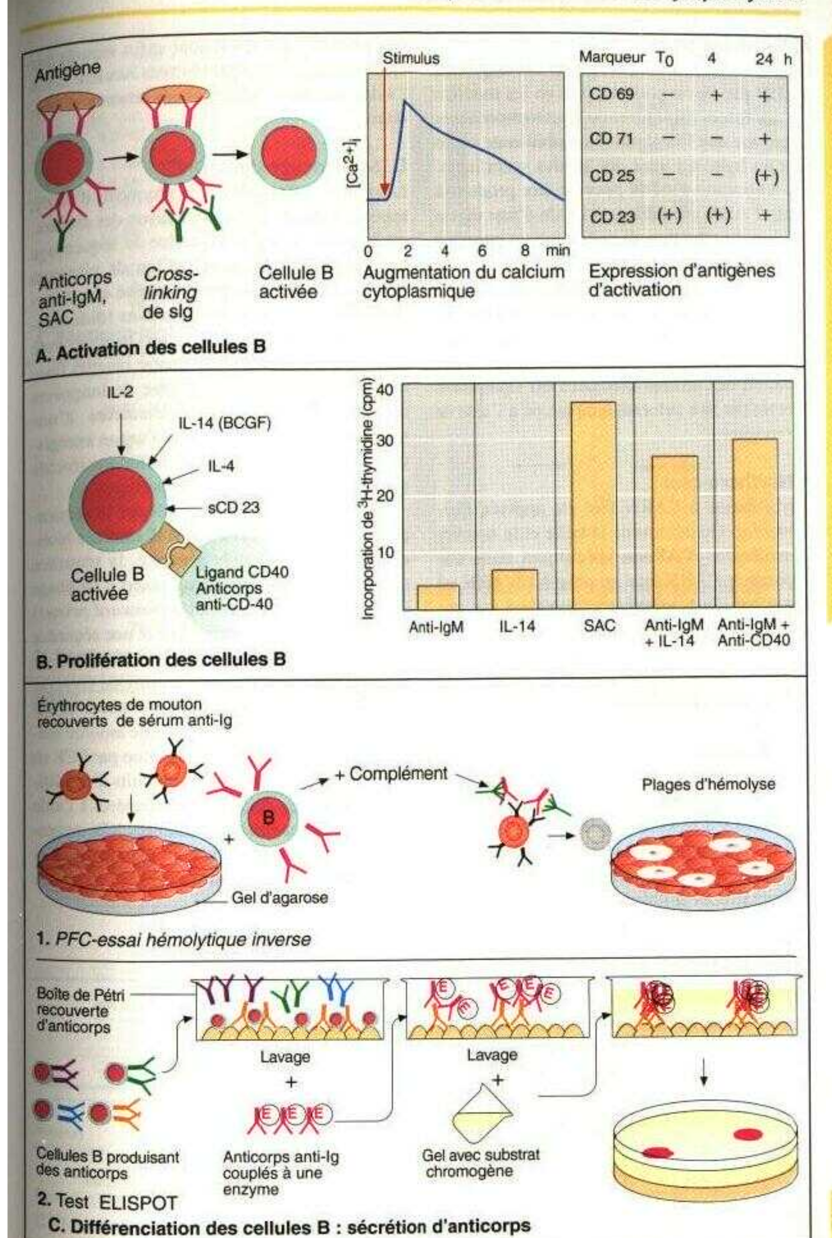
C. Différenciation des cellules B : sécrétion d'anticorps

Après une incubation in vitro de 5 à 7 jours, les cellules B peuvent se différencier en plasmocytes et produire des anticorps détectables dans le surnageant par ELISA ou RIA. En revanche, ces techniques ne révèlent pas le nombre de cellules B produisant des anticorps. Ce nombre peut être déterminé par des tests de formation de plages de lyse cellulaire *(plaque forming celi* **PFC)** *:*

1. Dans le *PFC-essai hémoîyîique inverse* 1 érythrocytes de mouton sont chargés d'immun globulines anti-humaines de chèvre ou de lan et incubés en présence de cellules B sur un couche d'agarose. Les plasmocytes sécrètent de l'Ig qui entre par diffusion dans l'agarose et forme des complexes immuns avec l'Ig à la surface des érythrocytes. Après ajout de complément, les érythrocytes accumulés autour des cellules B sécrétant des anticorps sont lysés. Le nombre de plages de lyse correspond au nombre de plasmocytes B.

On peut également analyser des sous-populations de cellules produisant des anticorps : ainsi les érythrocytes chargés d'Ig anti-IgM servent-ils à détecter uniquement les cellules B sécrétant des IgM. Les érythrocytes recouverts d'un antigène permettent enfin de détecter des cellules B sécrétant un anticorps spécifique.

2. Dans le test *ELISPOT*, *on* étale les cellules B dans des boîtes de culture recouvertes de l'antigène. Après fixation d'anticorps produits en culture à l'antigène, on élimine le surnageant contenant les anticorps non fixés et les cellules **On** ajoute ensuite des anticorps anti-ïg couplés à **une** enzyme, puis un gel avec le chromogène correspondant; la réaction enzymatique s'effectuera là où les anticorps spécifiques sont fixés. Il **en** résulte des taches colorées *(spots)* dont le nombre correspond aux cellules produisant l'anticorps **spécifique.**



A. Activation des cellules B

B. Prolifération des cellules B

1. *PFC-essai hémolytique inverse*

2. Test ELISPOT

C. Différenciation des cellules B : sécrétion d'anticorps

A. Southern-blot

Dans un *Southern-blot,* on sépare des fragments d'ADN par électrophorèse, puis on les transfère par des forces capillaires ou électrophorétiques du gel sur une membrane immobilisante où on peut les hybrider avec des sondes spécifiques. Les fragments d'ADN peuvent être produits à partir d'ADN génomique à l'aide d'une digestion par des enzymes de restriction ou par réaction de polymérase en chaîne (PCR, *voir* C). La détection des fragments d'ADN se fait à l'aide de sondes marquées (radioactives ou non) qui forment des hybrides avec les séquences complémentaires par des ponts d'hydrogène. L'hybridation des sondes marquées est finalement détectée par une autoradiographie ou à l'aide de chromogènes.

B. Northern-blot

L'hybridation à l'ARN fixé est appelée *Northern-blot.* On détermine la taille et le nombre de molécules d'ARNm spécifiques dans une préparation d'ARN total ou poly(A). L'ARN est sépare par électrophorèse et transféré sur une membrane. L'ARN d'intérêt est ensuite détecté après hybridation avec une sonde marquée.

C. Réaction de polymérase en chaîne (PCR)

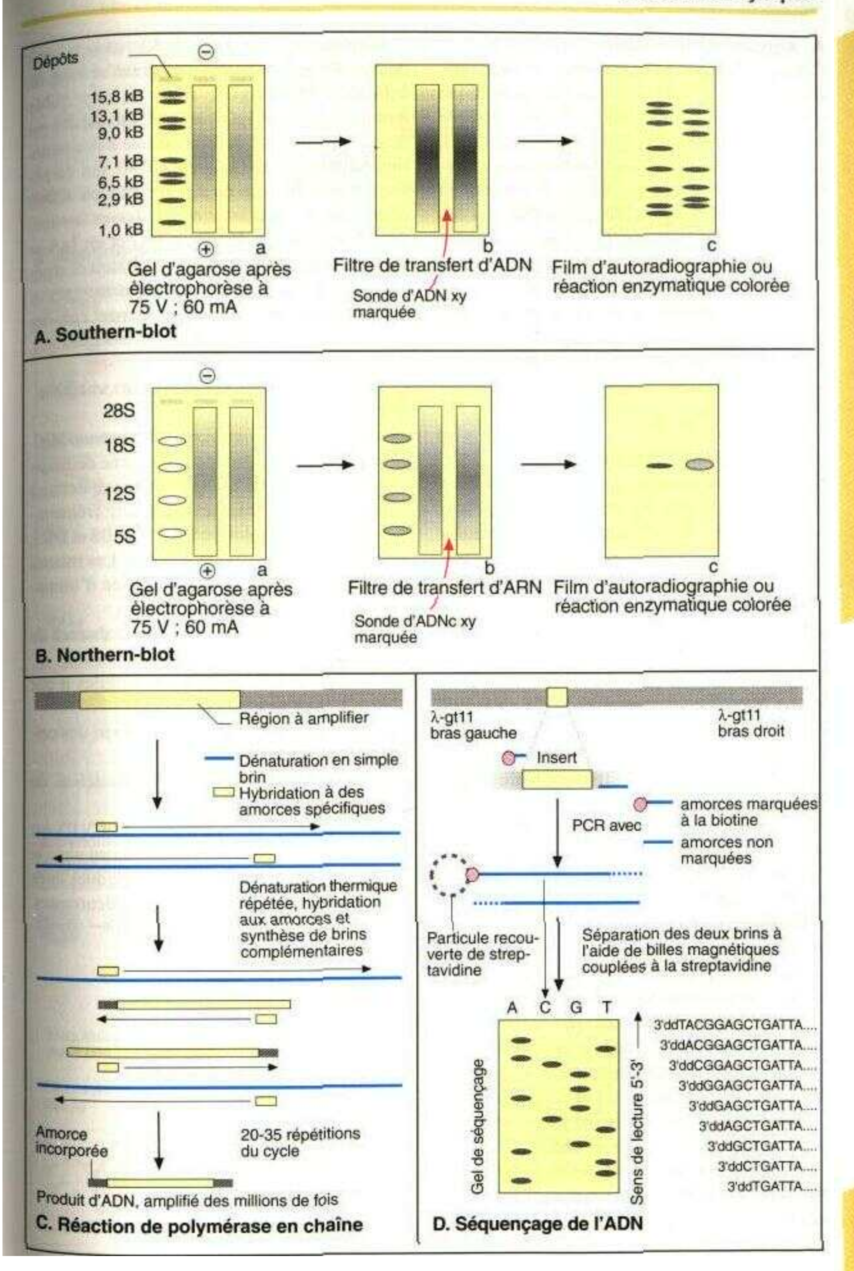
La **PCR** *(polymérase chain reaction)* permet la multiplication enzymatique des séquences d'intérêt avant leur détection. Le principe de la réaction consiste à répéter un cycle d'amplification dont les étapes individuelles sont effectuées à des températures précises. Tout d'abord, on dénature l'ADN double brin (ou l'ADNc obtenu après transcription inverse d'ARN). Des amorces *(primers)* spécifiques des séquences recherchées peuvent maintenant s'hybrider aux simples brins produits *(annealing).* Dans l'étape suivante, un nouveau brin complémentaire à la matrice est produit à partir du bout 3' de l'amorce par une polymérase thermostable (par exemple Taq-polymérase ; *élongation}.* Les étapes de dénaturation, d'hybridation et d'élongation sont répétées environ 30 fois. La quantité de la séquence recherchée est ainsi multipliée de façon exponentielle puisque chaque brin nouvellement synthétisé par la polymérase peut servir de matrice dans le cycle d'amplification suivant.

Les produits de la PCR sont enfin séparés par électrophorèse et visualisés sous lumière UV a l'aide d'un réactif intercalant, le bromure d'éthidium.

D. Séquençage de l'ADN

La synthèse enzymatique de **fragments d'ADN** appelée méthode de la terminaison des chaînes est la plus répandue de séquençage d'ADN. On dispose aujourd'hui de plusieurs systèmes de séquençage automatisé qui se servent *d'amorces* ou de *terminaisons* (didésoxynucléotides terminant les chaînes) marqués avec un réactif fluorescent. Les quatre réactifs fluorescents émettent de la lumière de longueurs d'ondes différentes. Les détecteurs d'une machine équipée d'un laser à l'argon enregistrent les signaux émis par les différents réactifs pendant la migration électrophorétique.

Plus récemment, on a développé le séquençage de simples brins à l'aide d'amorces biotinylées. Dans l'exemple présenté, la séquence spécifique est contenue dans l'insert d'un phage (λ-gt II). L'amorce biotinylée *(forward primer}* contient la séquence recherchée et une séquence 5' identique à celle d'une amorce universelle de séquençage. L'amorce non biotinylée *(reverse primer)* contient la séquence spécifique 3' et une séquence 5' complémentaire d'une amorce universelle inverse. Après amplification par PCR en présence de terminateurs, les produits d'amplification biotinylés peuvent être récupérés à l'aide de billes paramagnétiques couplées à la streptavidine et enfin être élues à un pH alcalin. Les billes peuvent aussi être utilisées pour un séquençage en phase solide.


Dépôts
15,8 kB
13,1 kB
9,0 kB
7,1 kB
6,5 kB
2,9 kB
1,0 kB
a
Gel d'agarose après électrophorèse à 75 V ; 60 mA
b
Filtre de transfert d'ADN
Sonde d'ADN xy marquée
c
Film d'autoradiographie ou réaction enzymatique colorée
A. Southern-blot
28S
18S
12S
5S
a
Gel d'agarose après électrophorèse à 75 V ; 60 mA
b
Filtre de transfert d'ARN
Sonde d'ADNc xy marquée
c
Film d'autoradiographie ou réaction enzymatique colorée
B. Northern-blot
Région à amplifier
Dénaturation en simple brin
Hybridation à des amorces spécifiques
Dénaturation thermique répétée, hybridation aux amorces et synthèse de brins complémentaires
Amorce incorporée
20-35 répétitions du cycle
Produit d'ADN, amplifié des millions de fois
C. Réaction de polymérase en chaîne
λ-gt11 bras gauche
λ-gt11 bras droit
Insert
PCR avec
amorces marquées à la biotine
amorces non marquées
Particule recouverte de streptavidine
Séparation des deux brins à l'aide de billes magnétiques couplées à la streptavidine
A C G T
Gel de séquençage
Sens de lecture 5'-3'
3'ddTACGGAGCTGATTA....
3'ddACGGAGCTGATTA....
3'ddCGGAGCTGATTA....
3'ddGGAGCTGATTA....
3'ddGAGCTGATTA....
3'ddAGCTGATTA....
3'ddGCTGATTA....
3'ddCTGATTA....
3'ddTGATTA....
D. Séquençage de l'ADN

A. Agammaglobulinémie de Bruton

Cette maladie liée à l'X est due à des mutations dans le gène d'une tyrosine kinase spécifique des cellules B. Cette mutation induit un arrêt **de la** maturation des cellules B dans le stade pré-B. Le défaut d'IgG aboutit à des infections récurrentes des voies respiratoires. De plus, **on** observe des méningites, des pyodermites et **des** septicémies. Typiquement, ces infections **sont** causées par des bactéries purulentes encapsulées telles que les staphylocoques, les pneumocoques ou les streptocoques. Dans un tiers des cas, on observe également une oligo-arthrite séronégative. La substitution intraveineuse **des** IgG représente une thérapie efficace de l'agammaglobulinémie.

B. Dysgammaglobulinémies

Déficit sélectif en IgA : le déficit en IgA dans les sécrétions de l'organisme représente de loin la forme la plus fréquente des déficits immunitaires humoraux. Il est trouvé sous forme sporadique ou familiale et fréquemment associé à une disposition atopique (taux de l'IgE accru) et aux allèles HLA-B8 et DR3. Cinquante pour cent des patients restent asymptomatiques. Le déficit en IgA peut être accompagné d'infections récurrentes des voies respiratoires et de maladies auto-immunes telles que le LED ou la maladie cœliaque.

Déficit sélectif de sous-classes de l'IgG (B.l.) : un déficit d'une sous-classe d'IgG peut être responsable de troubles de la défense immunitaire humorale. Ainsi un déficit en IgG_2 est-il parfois la cause d'infections sévères par des méningocoques, des pneumocoques ou *Haemophilus influenzae*. En cas d'infections récurrentes des voies respiratoires sans étiologie connue, une analyse quantitative des sous-classes d'IgG est recommandée.

Déficit sélectif d'anticorps avec taux sérique d'Ig normal : certains individus subissent des infections répétées par certains pathogènes en présence de taux d'Ig normaux. Leur système immunitaire ne semble pas reconnaître ces antigènes et donc être sans défense vis-à-vis d'eux. Ces syndromes peuvent être traités par des vaccins composés de l'antigène associé à un adjuvant (*voir* p. 236-239).

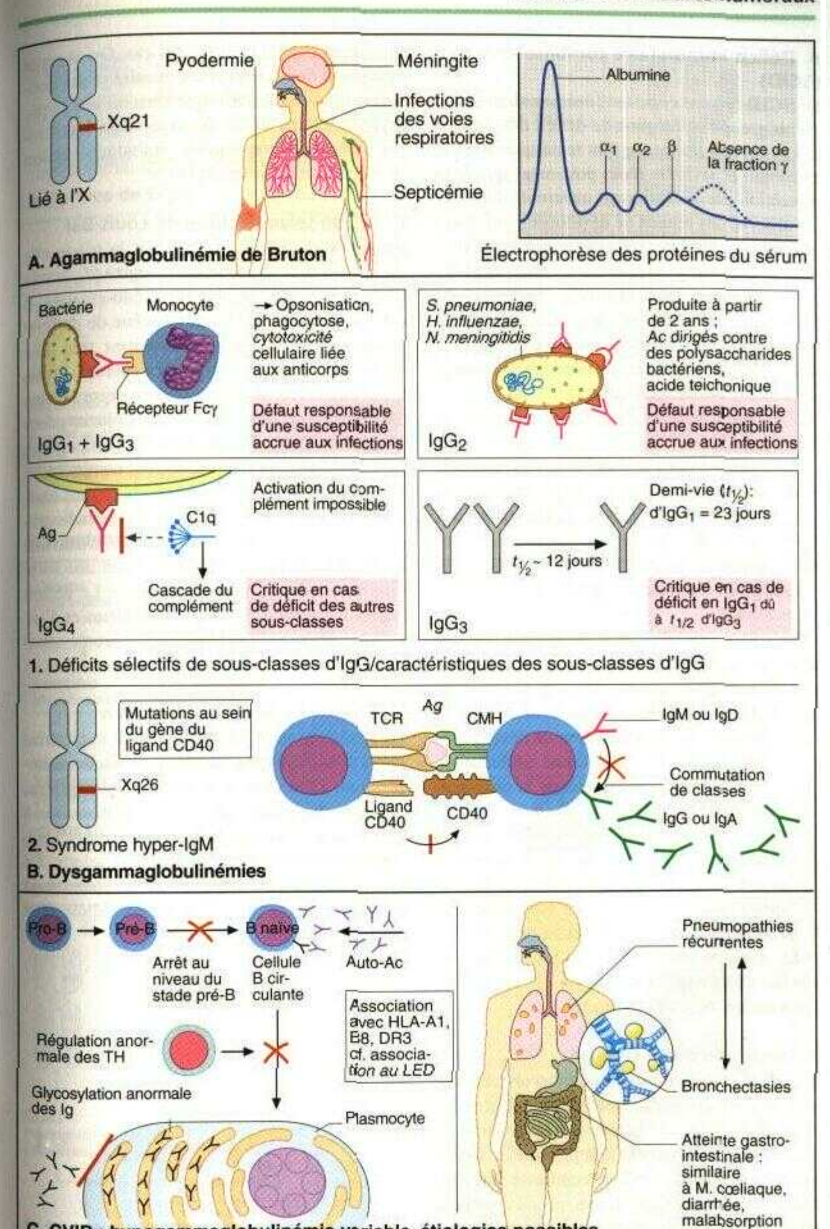
Syndrome hyper-IgM (B.2.) : dans le sang de ces patients, on retrouve un grand nombre de cellules B IgM^+/IgD^+, mais un très faible nombre de cellules IgG'1' ou IgA4'. La maladie est récessive et liée à l'X. Elle est liée à des mutations dans le gène du ligand CD40, qui empêchent la transmission du signal médié par CD40 requis pour la commutation de classes *(switih) des* cellules B. Le déficit en IgG et en IgA se manifeste par des infections respiratoires répétées. Des thrombopénies et des neutropémes sont également observées. Le traitement consiste en l'administration d'IgG et d'antibiotiques.

C. Déficit immunitaire commun variable (CVID)

Le terme **CVID** *(common variable immune deficiency)* désigne un groupe hétérogène de maladies, caractérisé par une production déficitaire d'immunoglobulines. Le CVID est fréquemment associé à l'haplotype HLA-A1, B8 et DR3, allèles également associés au LED. Les raisons suivantes d'une production diminuée d'immunoglobuline doivent être considérées :

- arrêt au niveau du stade pré-B **avec absence** de plasmocytes ;
- anomalies de la régulation **des cellules B** par **les** cellules T auxiliaires ;
- reconnaissance par des **auto-anticorps des** cellules B en différenciation ;
- inhibition de la sécrétion de **l'Ig par défaut** de glycosylation.

Le diagnostic des syndromes de CVID est souvent fait de façon tardive, permettant ainsi le développement de dilatations bronchiques dues aux infections bronchopulmonaires récurrentes.


Pyodermie
Méningite
Infections des voies respiratoires
Septicémie
Xq21
Lié à l'X
Albumine
α_1 α_2 β
Absence de la fraction γ
A. Agammaglobulinémie de Bruton
Électrophorèse des protéines du sérum
Bactérie
Monocyte
→ Opsonisation, phagocytose, *cytotoxicité* cellulaire liée aux anticorps
Récepteur Fcγ
Défaut responsable d'une susceptibilité accrue aux infections
$IgG_1 + IgG_3$
S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis
Produite à partir de 2 ans ; Ac dirigés contre des polysaccharides bactériens, acide teichonique
Défaut responsable d'une susceptibilité accrue aux infections
IgG_2
Activation du complément impossible
Ag
C1q
Cascade du complément
Critique en cas de déficit des autres sous-classes
IgG_4
Demi-vie ($t_{1/2}$): d'IgG_1 = 23 jours
$t_{1/2}$ ~ 12 jours
Critique en cas de déficit en IgG_1 dû à $t_{1/2}$ d'IgG_3
IgG_3
1. Déficits sélectifs de sous-classes d'IgG/caractéristiques des sous-classes d'IgG
Mutations au sein du gène du ligand CD40
Xq26
Ag
TCR
CMH
IgM ou IgD
Commutation de classes
Ligand CD40
CD40
IgG ou IgA
2. Syndrome hyper-IgM
B. Dysgammaglobulinémies
Pro-B
Pré-B
B naïve
Arrêt au niveau du stade pré-B
Cellule B circulante
Auto-Ac
Association avec HLA-A1, B8, DR3 cf. association au LED
Régulation anormale des TH
Glycosylation anormale des Ig
Plasmocyte
Pneumopathies récurrentes
Bronchectasies
Atteinte gastro-intestinale : similaire à M. cœliaque, diarrhée, malabsorption
C. CVID : hypogammaglobulinémie variable, étiologies possibles

A. Déficit immunitaire combiné sévère (SCID)

Le **SCID** *(sévère combines! immune deficiency)* est un groupe hétérogène de déficit des cellules T. Les enfants atteints se font remarquer entre le troisième et sixième mois post-natal quand la protection par les anticorps maternels diminue. On observe des retards de développement et des infections récurrentes qui concernent particulièrement les voies respiratoires *(Pneumocystis carinii et Candida)* et le tube gastro-intestinal (Rotavirus). Des eczémas de la peau sont également typiques. Les patients ne possèdent ni thymus, ni ganglions ou amygdales. Dans le sang, les cellules T *CDy* sont absentes.

Ils existent plusieurs anomalies responsables de SCID :

- une mutation dans le gène de la recombinase transmise de façon autosomique récessive et responsable d'un défaut du rearrangement des gènes du TCR et des Ig ;
- une mutation ponctuelle dans le gène de la chaîne y du récepteur de l'IL-2 qui le rend non fonctionnel.

Plusieurs anomalies dans le métabolisme des bases puriques peuvent également être à l'origine d'un SCID :

- un défaut de l'adénosine désaminase (ADA) provoque une accumulation de désoxyadénosine et, par conséquent, une inhibition de la thymidilate synthétase et de la prolifération des cellules T ;
- **un** défaut de la phosphorylase des nucléosides puriques ne permet pas la dégradation de l'inosine en hypoxanthine, provoquant une accumulation de métabolites **de** l'inosine, toxiques pour les cellules T.

La maladie est traitée par une greffe **de** moelle allogénique qui, en raison du déficit immunitaire, ne peut être rejetée.

B. Syndrome de Di George

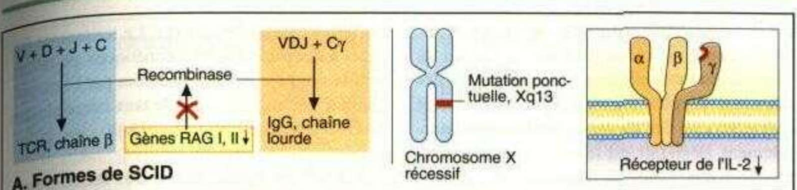
II s'agit d'une malformation embryonnaire des troisièmes et quatrièmes proches branchiales. La fonction de tous les organes formés à partir de ces poches est fortement compromise. L'hypoparathyroïdie primitive se manifeste par une tétanie hypocalcémique. L'hypoplasie thymique avec une diminution du nombre des cellules T est associée à une susceptibilité accrue aux infections dans 20 p. 100 des cas. On observ également des dysmorphies faciales et des ma] formations de l'arc aortique ainsi qu'une hypo thyroidie et une atrésie de l'œsophage. La théra pie symptomatique consiste en l'administration de calcium et de vitamine D.

C. Ataxie-télangiectasie de Louis-Bar

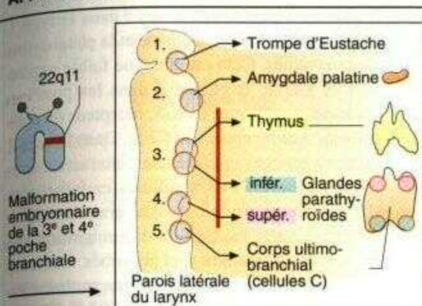
Ce syndrome est caractérisé par la triade cli. nique : déficit immunitaire progressif, ataxie cérébelleuse et télangiectasie oculo-cutanée, I] est causé par un groupe hétérogène de déficits autosomiques récessifs provoquant tous une instabilité chromosomique. Des cassures et des translocations, surtout au sein du chromosome 14, provoquent des lésions dans les locus génomiques du TCR et des Ig. Comme la réparation de l'ADN est également fortement compromise les patients sont très sensibles aux rayons ionisants, de sorte que l'indication d'une radiographie doit être posée avec prudence. Il existe une augmentation de l'a-fœtoprotéine et une torte diminution des IgA et IgE sériques. Le déficit immunitaire est à l'origine de sinusites et d'infections pulmonaires sévères (syndrome sinu-pulmonaire). La thérapie est symptomatique.

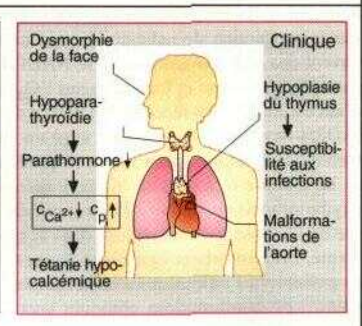
D. Syndrome de Wiskott-AIdrich

Le syndrome de Wiskott-AIdrich est caractérisé **par** la triade symptomatique : purpura thrombopénique, susceptibilité accrue aux infections, eczémas. La transmission est récessive liée à l'X. Il est dû à un défaut d'expression de CD43, molécule importante pour le cytosquelette. La microscopie électronique révèle un assemblage insuffisant de l'actine au niveau des cellules T et des thrombocytes.

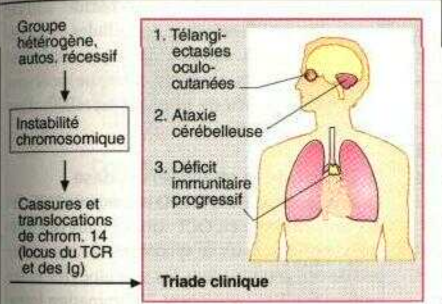


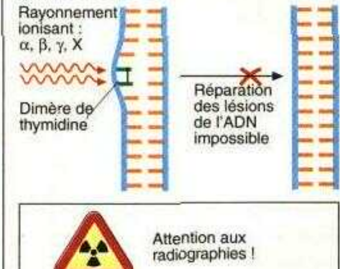
A. Formes de SCID

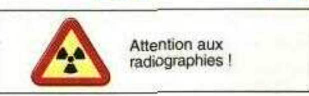




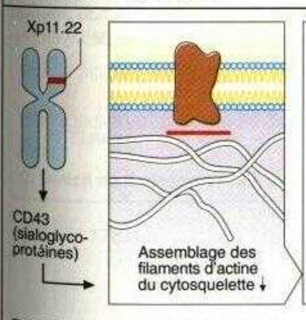
B. Syndrome de Di George

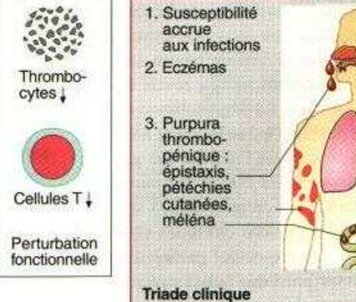






C. Ataxie-télangiectasie





1. Susceptibilité accrue aux infections
2. Eczémas
3. Purpura thrombopénique : épistaxis, pétéchies cutanées, méléna

Triade clinique

D. Syndrome de Wiskott-Aldrich

A. Granulocytose infantile septique

Ce syndrome est caractérisé par un défaut de l'élimination intracellulaire des bactéries par des radicaux d'oxygène microbicides. La fixation et la phagocytose des bactéries fonctionnent normalement. Le défaut est fondé sur un déficit du cytochrome b_{558} dans la membrane des phagosomes des granulocytes. Les électrons requis pour la production de radicaux d'oxygène ne peuvent pas être transportés par la NADPH à travers la membrane et transférés sur l'O_2. Le défaut est lié à l'X et récessif. Un déficit de la NADPH oxydase, autre enzyme avec un rôle essentiel dans cette réaction redox, et un déficit de la glucose-6-phosphate déshydrogénase, enzyme produisant du NADPH à partir de la voie de l'hexose monophosphate dans le cytoplasme, compromettent également la capacité des granulocytes à éliminer les bactéries phagocytées. Les manifestations cliniques sont des adénites, des pyodermites de la bouche et du nez et des foyers septiques dans les poumons, l'intestin, les os et le foie. Parmi les pathogènes impliqués, on trouve souvent les staphylocoques, *Serratia, Klebsiella* et enfin des formes *d'Aspergillus.* En revanche, certains types de streptocoques ou d'*Haemophilus mfluenwe* ne possédant pas la catalase peuvent être tués au sein de la cellule ; ces bactéries produisent de l'H_2O_2 qui peut être utilisée par les granulocytes pour leur élimination. La thérapie symptomatique est fondée sur l'administration d'antibiotiques et la désinfection chirurgicale des foyers septiques.

B. Syndrome de Chediak-Higashi

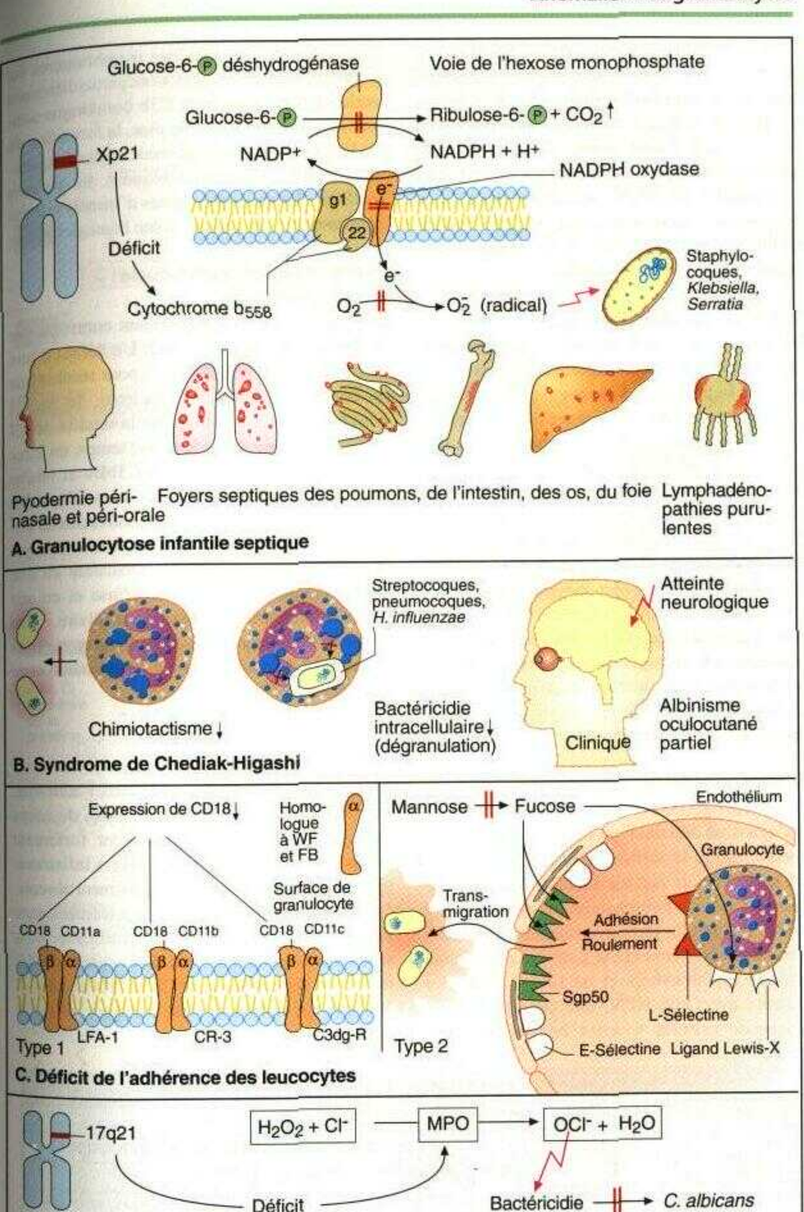
Ce déficit autosomique récessif est plus fréquent dans la population d'origine juive. Le chimiotactisme et la bactéricidie intracellulaire sont défectueux. L'analyse microscopique révèle des granules géants anormaux. La dégranulation n'a pas lieu, probablement liée à une fonction anormale des microtubules. Outre l'activité des granulocytes, celle des cellules NK et la toxicité cellulaire dépendant d'anticorps (ADCC) sont diminuées. Les manifestations cliniques comprennent un albinisme oculo-cutané partiel associé à une photophobie ainsi que des symptômes neurologiques. Les patients sont particulièrement susceptibles vis-à-vis d'infections par des bactéries catalase-négatives. Le traitement f appel à des parasympathomimétiques qui fay sent la synthèse des microtubules par l'interm diaire d'une augmentation de taux intracellulai re de GMPc.

C. Déficit de l'adhérence des leucocytes

On en distingue deux formes : dans le type i l'adhérence, le chimiotactisme et la phagocytos ' sont perturbés. Cela est dû à une faible exprès sion de CD 18, la chaîne p dans les protéines d'adhésion cellulaire LFA-1, récepteur du complément 3 et récepteur de C3dg. Dans le type 2 l'atteinte se situe au niveau de l'interaction entre les granulocytes et les cellules endothéliales L'adhésion, le roulement des granulocytes le long de la paroi basale et la transmigration vers le foyer inflammatoire sont perturbés. Ces interactions sont normalement médiées par les sélectines et leurs récepteurs. Ces récepteurs sont la sialoglycoprotéine (Sgp50) pour la L-sélectine des leucocytes, et l'oligosaccharide sialylé Lewis-X pour l'E-sélectine des cellules endothéliales. Le fucose, élément de la glycosylation normale des deux glycoprotéines, ne peut pas être produit à partir du mannose en raison d'un déficit enzymatique.

D. Déficit de la myéloperoxydase

La myéloperoxydase **(MPO)** transpose H_2O_2 et des ions chlorure en OCl^- stocké dans des granules spéciaux. Dans ce syndrome, on trouve très peu de ces granules dans les granulocytes et les monocytes. Par conséquent, l'élimination intracellulaire de bactéries est ralentie mais pas entièrement abolie. En revanche, *Candida albicans* ne peut pas être tué en l'absence de myéloperoxydase.



A. Granulocytose infantile septique

B. Syndrome de Chediak-Higashi

C. Déficit de l'adhérence des leucocytes

D. Déficit de la myéloperoxydase

Pathologies

Les conséquences d'un défaut de protéines du complément fonctionnelles pour la défense immunitaire sont similaires à celles d'un défaut d'immunoglobulmes. On observe fréquemment des infections bactériennes sévères qui sont maîtrisées par l'organisme sain à l'aide de l'opsonisation et de la lyse au complément. Les symptômes d'une autre forme clinique ressemblent au lupus érythémateux disséminé (LED) et aux vascularites *(voir* tableau).

A. Déficit en inhibiteur de Cl

Un taux sérique diminué de Cl se manifeste sous forme d'œdèmes angioneurotiques récurrents de la peau et des muqueuses qui peuvent provoquer une obstruction aiguë des voies respiratoires supérieures dans l'oropharynx. On distingue une forme congénitale autosomique dominante et une forme acquise. Dans les deux formes, le taux de dégradation de l'inhibiteur de Cl dépasse celui de sa production. L'activité incontrôlée des protéases induit de plus un relargage de médiateurs inflammatoires qui augmentent la perméabilité locale des vaisseaux et provoque ainsi un œdème. La thérapie utilise des dérivés d'androgènes. Par exemple, dans la forme congénitale, le danazol augmente la production de l'inhibiteur de Cl par le tissu fonctionnel résiduel dans le foie.

B. Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)

II s'agit d'un déficit en protéines régulatrices du complément à la surface cellulaire. Il concerne les molécules de surface ancrées dans la membrane à l'aide de phosphatidyl inositol glycosylé (GPI). Il s'agit du facteur accélérant la dégradation du complément (DAF), de l'acétylcholine estérase érythrocytaire et de LFA-3. Chez les patients avec une HPN. une prolifération de clones de cellules souches hématopoietiques dépourvues de ces protéines membranaires est observée. Leurs érythrocytes ont particulièrement tendance à accumuler du C3b homologue ach vant la voie alternative. De plus, la formation di, CAM est suivie plus rapidement et plus fréquem- ment d'une lyse. Par conséquent, les patients souffrent d'attaques récurrentes d'hémolyse intra. et extravasculaire associée à une hémoglobinurie

C. Perturbation de la boucle d'amplification

L'action de C3 est normalement contrôlée par les facteurs inhibiteurs H et I. Un déficit d'une de ces protéines régulatrices a pour résultat que la boucle d'amplification autour de la C3 convertase C3bBb consomme la totalité de C3 natif «en veille». Dans le même temps, un auto-anticorps se lie au complexe C3bBb et inhibe ainsi la dissociation en composants C3b et Bb induite par le facteur H. Les manifestations cliniques de cette régulation perturbée, ainsi que d'un déficit primitif en C3, consistent en une lipodystrophie sous-cutanée diffuse et en une glomérulonéphrite mésangiocapillaire. On observe également des infections pyogènes récurrentes dues à l'absence d'opsonisation et de lyse cellulaire médiées par C3.

D. Déficit des récepteurs du complément

Dans cette maladie congénitale rare, l'adhésion, le chimiotactisme et la phagocytose de corps étrangers opsonisés à l'iC3b sont fortement compromis. L'infiltration des foyers inflammatoires par les neutrophiles est quasiment absente. Les patients sont atteints de septicémies avec danger vital. La sévérité du syndrome varie selon le niveau de réduction de l'expression des récepteurs du complément CR3, CR4 et LFA-1. D'autres symptômes sont indiqués dans le tableau.

Syndromes cliniques dus à un déficit du complément

Facteurs du complément	... associés à un défaut
C1-C4	LED, infections pyogènes (septicémies streptococciques)
C3, FH, FI	Infections pyogènes, glomérulonéphrite
C8	Infections, surtout par des *Neisseria* (gonocoques, méningocoques), sclérodactylie
CR3, CR4, LFA-1	Gingivites, chute retardée du cordon ombilical, septicémies récurrentes

Pathologies

Inhibiteur de C1

C1

C4

C2

C1qrs

C4b

C2b

Activation du complément

XI

XII

Coagulation

Pré-kallicréine

Kallicréine

Plasminogène

Plasmine

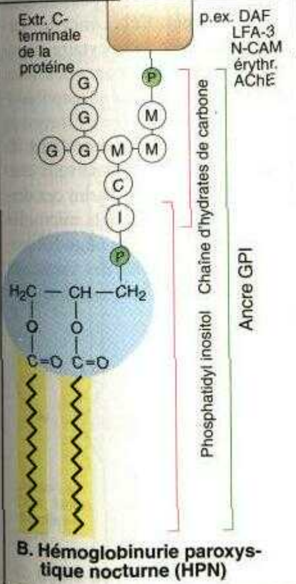
Fibrinolyse

Fragment de C2b kinine-like

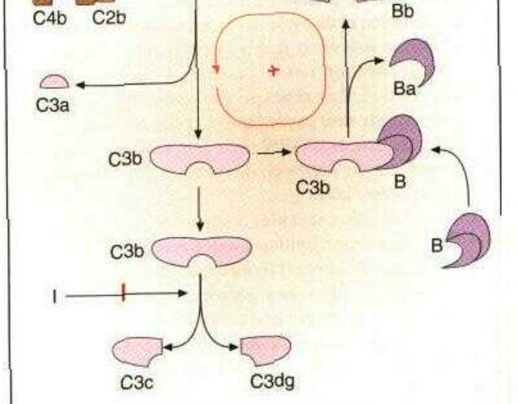
Kininogène de haut poids moléc. → Bradykinine

Perméabilité vasculaire locale↑, œdème

A. Déficit en inhibiteur de C1



B. Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)



C. Perturbation de la boucle d'amplification

Pathologies

La première description d'un syndrome de déficience immunitaire alors inconnu, trouvé surtout chez des hommes homosexuels et associé à des pneumonies à *Pneumocystis carinii* et au sarcome de Kaposi (jusqu'alors rare), date de 1981. Plus tard, on observa des cas similaires de SIDA (syndrome de l'immunodéficience acquise, ou AIDS en anglais) chez des hémophiles transfusés avec des concentrés de facteurs VIII et chez d'autres receveurs de produits sanguins. On en a alors conclu que l'agent responsable du SIDA était infectieux et transmis par voie sexuelle ou sanguine. La recherche intense d'un virus aboutit en 1983 à la découverte d'un nouveau virus, qui fut appelé **VIH** (virus de l'immunodéficience humaine; en anglais HIV) par l'équipe de L. Montagnier.

A. Structure du génome et de la particule virale

Le VIH est un rétrovirus et appartient à la sous-famille des lentivirus. Tous les rétrovirus possèdent l'enzyme transcriptase inverse qui permet de transcrire leur génome présent sous forme d'ARN simple brin en ADN. Le génome du VIH comprend environ 10 kb. Trois gènes codant des protéines se trouvent également chez d'autres rétrovirus (par exemple HTLV) : gag (antigène spécifique de groupe), pol (transcriptase inverse et d'autres enzymes) et env (protéine de l'enveloppe membranaire). Le génome du VIH contient de plus des gènes régulateurs de la transcription et du cycle de réplication tardif : vif *(virion infectivity factor),* rev *(regulator of expression of virion protein) et* **nef** *(négative factor).* Les gènes se chevauchent, c'est-à-dire qu'ils sont partiellement codés par les mêmes séquences d'ARN mais sont transcrits séparément par l'appareil de synthèse protéique de la cellule hôte.

Le diamètre des particules virales est de lOOnm. La membrane lipidique extérieure est garnie de 72 pointes *(spikes)* formées par la *glycoprotéine gpl20.* Elles sont ancrées dans la membrane par l'intermédiaire de la *protéine membranaire gp41.* Sa membrane lipidique rend le VIH particulièrement vulnérable aux détergents lipophiles tels que l'alcool.

B. Liaison à la cellule hôte

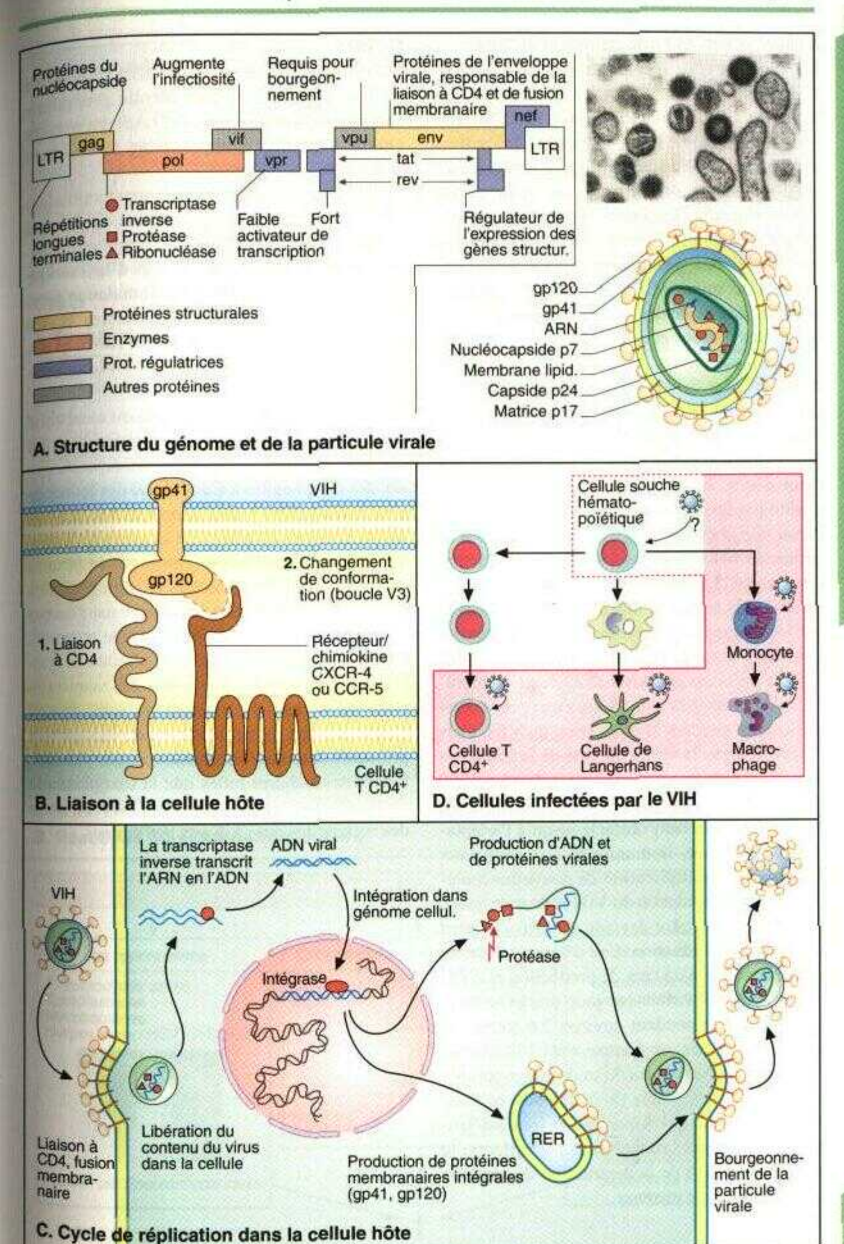
La fixation de la particule virale à la surface cellulaire se fait en deux étapes. Initialement, gpl20 se lie au deuxième domaine de la molécule CD4. Un changement de conformation permet ensuite l'interaction secondaire avec un récepteur de chimiokines.

C. Cycle de réplication dans la cellule hôte

La fusion des deux membranes lipidiques est suivie par la libération du contenu du virion dans le cytoplasme. La transcriptase inverse commence immédiatement à transcrire l'ARN viral en ADN double brin. À l'aide des séquences **LTR** *(long terminal repeats)* et de l'intégrase virale, le génome viral est intégré dans le génome de la cellule hôte sous forme de provirus. Les séquences régulatrices des LTR ainsi que des gènes rev, tat et vpr mettent ensuite en route la production des protéines virales par l'appareil de synthèse des protéines cellulaires

D. Cellules susceptibles à l'infection par le VIH

Outre les cellules T CD4, le VIH peut affecter d'autres cellules immunes. Cela concerne surtout les cellules du système monocytaire, c'est-à-dire les monocytes, les macrophages des tissus et les cellules de Langerhans. La susceptibilité des cellules souches pluripotentes à l'infection par le VIH reste incertaine. Certaines cellules du tube gastro-intestinal et du système nerveux central peuvent aussi être infectées. Parmi ces dernières, on retrouve les cellules de la microglie (macrophages), les astrocytes, les oligodendrocytes et les cellules endothéliales des vaisseaux cérébraux. La susceptibilité des neurones est également incertaine.


Protéines du nucléocapside
Augmente l'infectiosité
Requis pour bourgeon-nement
Protéines de l'enveloppe virale, responsable de la liaison à CD4 et de fusion membranaire
gag
vif
vpu
env
nef
LTR
pol
vpr
tat
rev
LTR
Transcriptase inverse
Protéase
Ribonucléase
Répétitions longues terminales
Faible activateur de transcription
Fort
Régulateur de l'expression des gènes structur.
gp120
gp41
ARN
Nucléocapside p7
Membrane lipid.
Capside p24
Matrice p17
Protéines structurales
Enzymes
Prot. régulatrices
Autres protéines
A. Structure du génome et de la particule virale
gp41
VIH
gp120
2. Changement de conforma-tion (boucle V3)
1. Liaison à CD4
Récepteur/ chimiokine CXCR-4 ou CCR-5
Cellule T CD4+
B. Liaison à la cellule hôte
Cellule souche hémato-poïétique
?
Monocyte
Cellule T CD4+
Cellule de Langerhans
Macro-phage
D. Cellules infectées par le VIH
VIH
La transcriptase inverse transcrit l'ARN en l'ADN
ADN viral
Intégration dans génome cellul.
Production d'ADN et de protéines virales
Protéase
Intégrase
RER
Liaison à CD4, fusion membra-naire
Libération du contenu du virus dans la cellule
Production de protéines membranaires intégrales (gp41, gp120)
Bourgeonne-ment de la particule virale
C. Cycle de réplication dans la cellule hôte

A. Évolution de l'infection par le VIH

L'apparition d'une immunodéficience sévère, caractéristique du SIDA, est observée en moyenne 10 ans après l'infection. Pendant cette période, le système immunitaire réussit à maîtriser l'infection. Au stade initial, le virus se propage quasiment sans entrave. Le nombre des virions s'accroît rapidement pendant que les cellules T CD4 et les macrophages infectés meurent en libérant des milliers de virions bourgeonnants. Une minorité (30 p. 100) des patients montrent à ce stade des symptômes tels que de la fièvre, des frissons et des adénites.

B. Réactions du système immunitaire

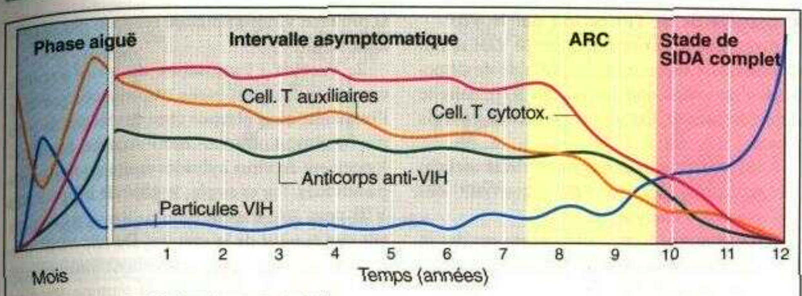
Les cellules infectées présentent des épitopes viraux par leurs molécules du CMH de classe 1 et déclenchent ainsi une réponse immunitaire cytotoxique. Une activation de cellules T restreinte par les molécules du CMH de classe II induit une libération d'mterleukines et une activation de cellules B, suivies de la production d'anticorps. La liaison des anticorps aux particules virales permet la digestion de ces dernières par les macrophages. Globalement, la population virale diminue fortement. Néanmoins, sous la forte pression sélective du système immunitaire, de nouvelles mutations émergent continuellement pendant la réplication du VIH. Cela est favorisé par la faible fiabilité de la transcriptase inverse qui produit une erreur tous les 2000 nucléotides. Les virus mutés fonctionnels peuvent se propager sans obstacle jusqu'à l'adaptation du système immunitaire aux nouveaux épitopes. La multiplication de nouvelles mutations rend la population du VIH si diverse que le système immunitaire devient « confus » et perd le contrôle de l'infection. Une défense cohérente est impossible : à un taux de production et d'élimination de 10^9 virions par jour, une génération de virus existe pendant environ 2,6 jours ; au cours d'une année, on compte ainsi 140 générations de virus. Vers la fin du stade latent, jusqu'à 10 millions de variants du VIH peuvent ainsi émerger par jour, qui dispersent les forces défensives du système immunitaire. Par ailleurs, le mécanisme exact de la destruction du système immunitaire reste inconnu.

C. SIDA

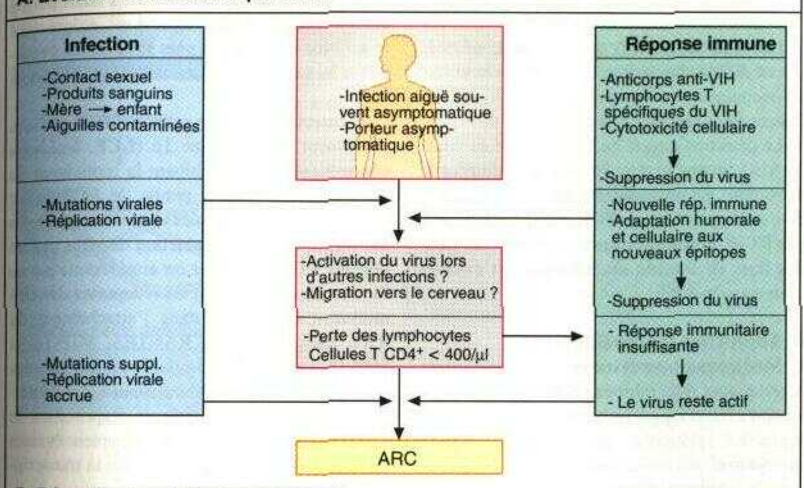
L'apparition du syndrome de SIDA complet esi souvent précédée par une adénite généralisée *(lymphadenopathy syndrome, LAS)* qui persiste plus de trois mois et implique des localisations atypiques.

L'effondrement du système immunitaire s'annonce par plusieurs symptômes : le nombre des cellules T auxiliaires dans le sérum tombe au-dessous du seuil de 400/µl, le taux d'IgG sénque augmente, majoritairement par stimulation polyclonale et non spécifique de cellules B. On observe une perte de poids, de la fièvre et des sueurs nocturnes. Il s'agit du *AIDS related coinplex (ARC).*

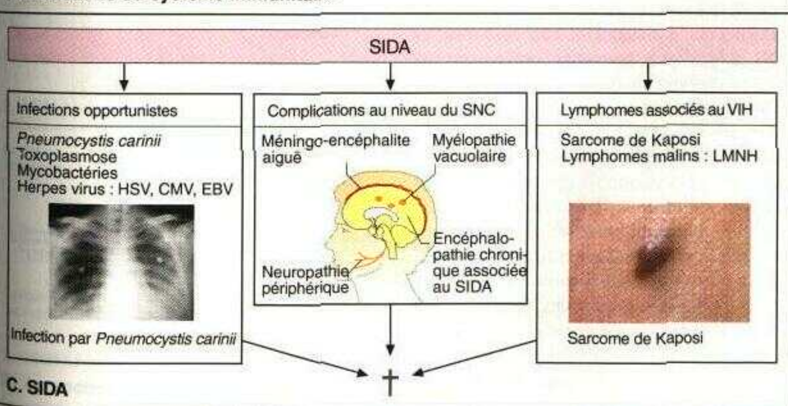
Le syndrome de *S/DA complet* est caractérisé par l'apparition d'infections opportunistes : par exemple des pneumonies à ***Pneumocystis carinu,*** des œsophagites à *Candida* ou des leucoplasies orales (EBV). S'y ajoutent des cancers caractéristiques du SIDA. Le sarcome de Kaposi est lié à une surproduction chronique de facteurs de croissance inflammatoires et angiogéniques. Outre le VIH, l'infection simultanée par l'herpès virus humain 8 (HHV-8) joue un rôle essentiel. Dix pour cent des malades sont atteints de lymphomes malins. Au stade tardif, des manifestations au niveau du système nerveux central s'ajoutent : on distingue des encéphalopathies primaires dues au VIH neurotrope, des manifestations secondaires telles que la toxoplasmose cérébrale, l'encéphalite due au CMV ou enfin des méningites dues à divers pathogènes.



A. Évolution de l'infection par le VIH



B. Réactions du système immunitaire



C. SIDA

A. Diagnostic de l'infection par le VIH

Le diagnostic d'une infection par le VIH se fait en général de façon indirecte à l'aide de détections d'anticorps spécifiques du VIH dans le sérum du patient. On utilise un ELISA en trois étapes :

1. les anticorps spécifiques du VIH se lient aux antigènes du VIH recouvrant des plaques d'analyse;
2. les anticorps fixés sont **marqués par des Ig** anti-immunoglobulines **humaines couplées** à une enzyme ;
3. l'enzyme transforme **un réactif chromogène** en un reactif coloré.

Les résultats positifs doivent être **confirmés par** au moins un test supplémentaire. **On utilise** les techniques de Western-blot ou **d'immuno-**fluorescence spécifique *(voir* p. 72-75).

La détection directe du VIH par culture virale est très coûteuse et donc inadaptée au diagnostic de routine. En revanche, l'utilité de la détection de l'ADN proviral par PCR ou de l'ARN viral par RT-PCR (transcriptase inverse-PCR) pour des tests de routine est actuellement évaluée *(voir aussi* p. 87C).

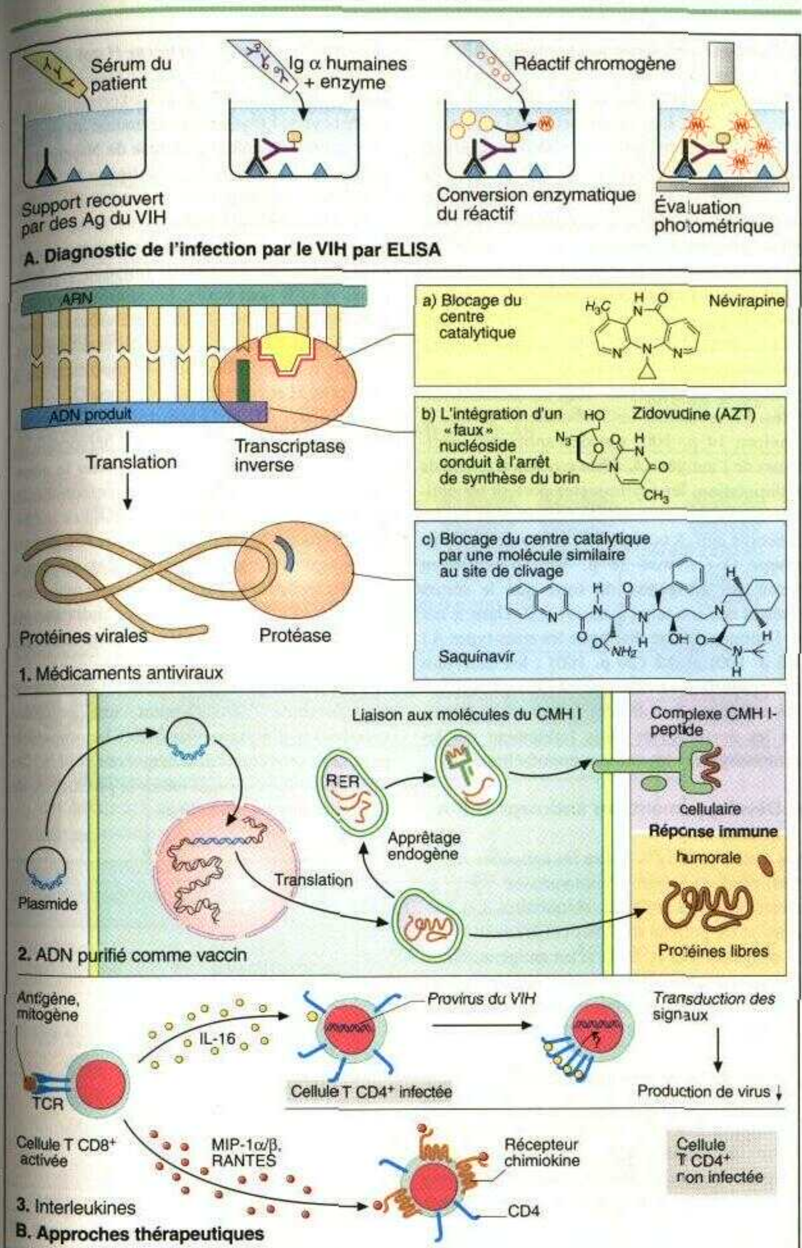
B. Approches thérapeutiques

1. Médicament antiviraux : la transcriptase inverse peut être inhibée par des *nucléosides modifiés* (*analogues*) provoquant l'arrêt du brin synthétisé. Le premier inhibiteur utilisé était la zidovudine (a), médicament devenu fréquemment et rapidement inefficace par le développement de résistance par le VIH. De plus, les analogues nucléosidiques inhibent également les ADN polymérases humaines, provoquant des effets secondaires similaires à ceux d'une thérapie antinéoplasique.

Un autre groupe de médicaments se lie au centre catalytique de la transcriptase inverse, inactivant à l'occasion l'enzyme (b). Certains médicaments récents de ce type gardent leur efficacité, même en présence plusieurs mutations dans le gène pol. Leur efficacité est renforcée par l'association à d'autres médicaments antiviraux. L'association à des *inhibiteurs des protéases,* nouveau type de médicament antiviral (c), est particulièrement efficace pour réduire la population virale. La structure des inhibiteurs des protéases ressemble au site de clivage dans la protéine virale **immature reconnu par la m.** téase virale.

2. Vaccins : l'utilisation de virus atténué comme vaccins est jugée trop risquée puisqu l'immunité ainsi obtenue chez des singes ne sera pas forcément obtenue chez l'homme. Le déve loppement de virus hybrides ouvre de nouvelle., possibilités. Par exemple, le gène de la gp 120 du VIH peut être transféré dans des virus bénins tels que le virus de la vaccine. De tels virus for tement atténués mais hautement immunogéniques pourraient être utilisés comme vaccins vitaux. Une autre approche utilise l'ADN purifié comme vaccin : l'ADN injecté est intégré dans le génome cellulaire et peut simuler les événements lors d'une infection virale, sans être virulent.

3. Interleukines : les cellules T CD8 activées produisent l'interleukine 16 (LCF, *leukocyte chemotactic factor)* inhibant la réplication du virus. Dans le même temps, le LCF induit l'agrégation des molécules CD4 à la surface des cellules T CD4, La production de virus par les cellules T CD4 infectées est ainsi réduite par un facteur 10. En bloquant les récepteurs des chimiokines impliquées dans l'attachement du VIH, les chimiokines RANTES, MIP-la et MIP-l(î ont un effet similaire sur les cellules T. L'interféron a recombinant ainsi que l'interleukine 12 inhibent plusieurs étapes dans le cycle de réplication et sont actuellement évalués en association à des inhibiteurs de la transcriptase inverse dans des essais cliniques.


Sérum du patient
Ig α humaines + enzyme
Réactif chromogène
Support recouvert par des Ag du VIH
Conversion enzymatique du réactif
Évaluation photométrique
A. Diagnostic de l'infection par le VIH par ELISA
ARN
ADN produit
Translation
Transcriptase inverse
a) Blocage du centre catalytique
Névirapine
b) L'intégration d'un « faux » nucléoside conduit à l'arrêt de synthèse du brin
Zidovudine (AZT)
c) Blocage du centre catalytique par une molécule similaire au site de clivage
Saquinavir
Protéines virales
Protéase
1. Médicaments antiviraux
Liaison aux molécules du CMH I
Complexe CMH I-peptide
RER
Apprêtage endogène
Réponse immune
cellulaire
humorale
Translation
Plasmide
Protéines libres
2. ADN purifié comme vaccin
Antigène, mitogène
IL-16
Provirus du VIH
Transduction des signaux
Cellule T CD4+ infectée
Production de virus ↓
TCR
Cellule T CD8+ activée
MIP-1α/β, RANTES
Récepteur chimiokine
Cellule T CD4+ non infectée
CD4
3. Interleukines
B. Approches thérapeutiques

A. Système des groupes sanguins ABO

Le système ABO, le plus important système de groupes sanguins, fut découvert par Karl Landsteineren 1901. Le système est fondé sur l'existence *d'anticorps naturels (iso-agglutinines)* dirigés contre les antigènes A ou B à la surface des érythrocytes. Tous les anticorps produits sont dirigés contre les antigènes non exprimés par ses propres érythrocytes. Ainsi les individus du groupe sanguin A (environ 42 p. 100 de la population d'Europe occidentale) possèdent-ils des anticorps contre l'antigène B. Ces anticorps sont capables d'agglutiner des érythrocytes portant l'antigène B. Lors d'une transfusion sanguine, ces érythrocytes sont immédiatement lysés. En revanche, les individus de groupe B (environ 14 p. 100) ont des anticorps spécifiques de l'antigène A. Chez environ 6p. 100 de la population, les érythrocytes portent les antigènes A et B. Ces individus n'ont donc aucun anticorps anti-A ou anti-B. Les érythrocytes de groupe 0 (environ 38 p. 100) n'expriment aucun des antigènes, de sorte que le sérum contient des anticorps contre A et B. Dans le cas de l'antigène A, on distingue les sous-types Al (80 p. 100) et A2 (20 p. 100) : les individus $A2^{+}$ produisent rarement des anticorps anti-A 1. Les antigènes A et B sont fortement exprimés sur les érythrocytes mais faiblement sur les thrombocytes et les cellules endothéliales.

B. Développement des anticorps anti-A et anti-B

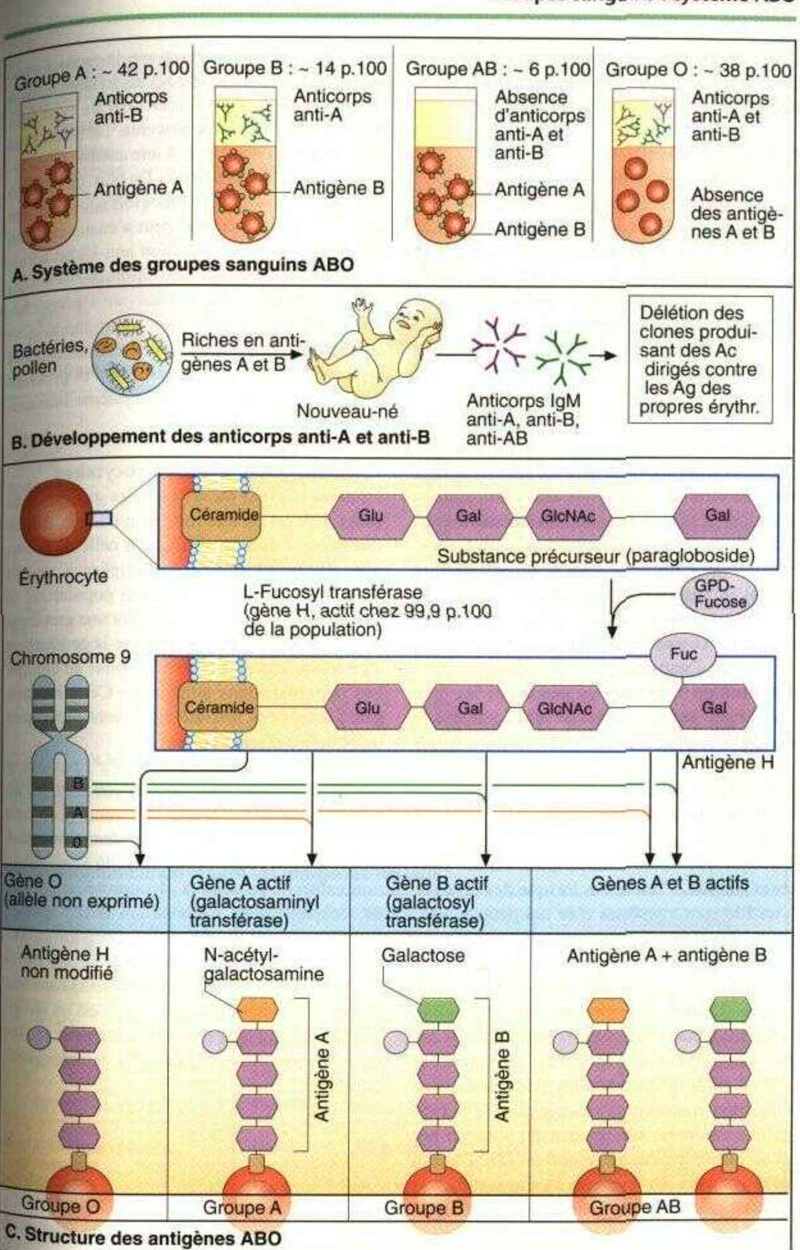
Les anticorps dirigés contre les antigènes A et B sont produits chez le nouveau-né suite au contact avec des antigènes ubiquitaires. Les bactéries et les pollens sont particulièrement riches en antigènes A et B. Mais si les antigènes étrangers sont également exprimés par ses érythrocytes. les cellules produisant des auto-anticorps sont éliminées.

C. Structure des antigènes ABO

Les gènes A, B et 0 sont codés sur le bras long du chromosome 9. Ils codent des glycosyl transférases qui transfèrent diverses molécules de sucre sur un groupement précurseur. Le produit du *gène H,* autre gène actif chez 99,9 p. 100 de la population, transfère la L-fucose sur une chaîne précurseur (paragloboside). Le produit de ce transfert représente *Vantigène H* qui est c posé de glucose, de galactose, de N-acétylgh samine et de fucose, et qui exprimé sur i érythrocytes. Le gène correspondant au groi sanguin A code une transférase de N-acétyl lactosamine dont l'ajout à l'antigène H prod l'antigène A. En revanche, le produit d'un gp B actif transfère une molécule de galactose s l'antigène H, créant ainsi l'antigène correspondant au groupe sanguin B. Lorsque les deu» gènes A et B sont actifs, les antigènes A et fi sont exprimés. Chez d'autres individus, le gen 0 est actif. Ce dernier est un allèle non fonctionnel qui n'ajoute donc aucune modification .1 l'antigène H et correspond au groupe 0.

Les gènes AB et 0 sont transmis selon les *principes de Mendel.* Ainsi les personnes de groupe sanguin A peuvent-elles porter le génotype AA ou AO alors que les personnes de groupe B ont le génotype BB ou BO. Les individus du groupe AB ont les génotypes AB et ceux du groupe 0 le génotype 00. Les anticorps naturels anti-A et anti-B appartiennent majoritairement à la classe des IgM. Les individus de groupe 0 ont également des anticorps anti-A et anti-B de type IgG.

Puisque les iso-agglutinines anti-A et anti-B sont produites naturellement, une première transfusion d'érythrocytes ABO-incompdtible peut déjà provoquer une hémolyse sévère. De plus, un premier contact induit **la** production de nouvelles immunoglobulines.



Pathologies

Les érythrocytes portent plus de 20 systèmes de groupes sanguins, dont les systèmes **ABO,** Rhésus, Kell et Duffy ont un rôle clinique.

A. Système Rhésus

La génétique et les phénotypes du *système Rhésus* sont complexes. Les antigènes Rhésus sont désignés *DdCcEe* et sont codés par les gènes correspondants, *d* correspond à un pseudogène ne donnant pas lieu à l'expression d'un antigène. Selon un modèle simplifié, les antigènes Rh sont contrôlés par deux locus génomiques sur le chromosome 1 : le locus 1 code soit l'antigène *D,* soit correspond au pseudogène *d.* Dans le cas du deuxième locus avoisinant, on connaît quatre allèles : *CE, Ce, cE, ce.* Les gènes des deux locus sont codominants, c'est-à-dire que le produit du premier locus est exprimé simultanément avec celui du deuxième. Un seul chromosome peut donc fournir les combinaisons suivantes : *DCE, DCe, DcE, Dce, dCE, dCe, dcE, dce.* Puisque nous héritons d'un allèle maternel et d'un allèle paternel, une multitude de génotypes deviennent possibles. Tous les génotypes comportant un D sont désignés *Rh^+* alors que l'absence de l'antigène D est désigné *Rh~.* L'illustration 1 montre les génotypes les plus fréquents. L'antigène D est de loin l'antigène le plus immunogène.

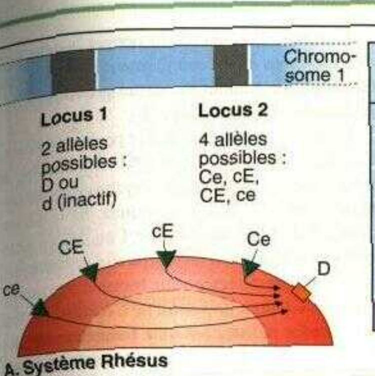
B. Allo-immunisation contre les antigènes Rhésus

L'exposition à des érythrocytes incompatibles provoque une immunisation vis-à-vis des antigènes Rhésus. C'est le cas lorsque des érythrocytes Rh[4'] sont transfusés chez des patients Rh". Dans 15 p. 100 des cas, la transfusion de 1 ml d'érythrocytes Rh^+ provoque la production d'anticorps anti-D de type IgM, alors que la transfusion de 250 ml d'érythrocytes Rh^+ est suivie d'une production d'anticorps dans 80 p. 100 des cas. Lors d'une ré-exposition, une quantité faible d'érythrocytes Rh[1'] suffit pour induire une production immédiate d'anticorps anti-D de type IgG. Le *syndrome hémolytique des nouveau-nés* est un exemple clinique important (2.). Dans le cas d'une mère Rtr enceinte d'un enfant Rh[1'], le transfert d'érythrocytes de l'enfant (en général lors de l'accouchement) provoque la production d'anticorps anti-D de type IgM chez la mère. Lors d'une deuxième grossesse, le contact ave un faible nombre d'érythrocytes fœtaux suffit - induire la production d'anticorps de type \yr- qui peuvent traverser le placenta. Le fœtus peut alors mourir in utero suite à une anémie hémolytique sévère (hydrops fœtal). De plus, des dépôt, de métabolites de l'hémoglobine dans le, centres du tronc cérébral peut s'ensuivre. Afin de prévenir une immunisation anti-D, on adrninistre aux femmes Rh^- des immunoglobulines anti-D dans les 72 heures suivant l'accouchement, l'amniocentèse ou l'avortement. Ces immunoglobulines éliminent immédiatement les érythrocytes de l'enfant transférés et préviennent ainsi une stimulation du système immunitaire maternel.

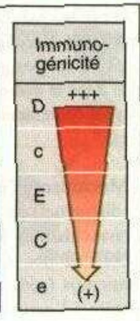
C. Autres antigènes érythrocytaires

L'intérêt clinique du système des *groupes sanguins Kell* est lié à la forte immunogénicité de *Yantigène K* qui est similaire à celle de l'antigène Rhésus D. Bien que l'antigène K ne soit trouvé que dans 9 p. 100 de la population, le transfert d'érythrocyte K[4']pendant une grossesse ou lors de transfusions provoque la production *d'anticorps anti-K* qui doit être prise en compte lors de transfusions ultérieures. Certains antigènes bactériens peuvent également provoquer la formation d'anticorps anti-K.

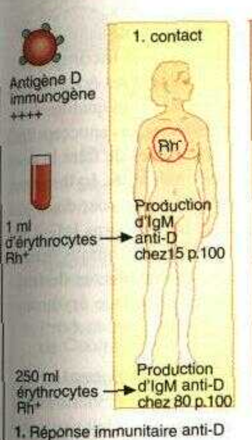
Les *antigènes Duffy (Fy° et Fy[1]')* possèdent une faible immunogénicité. Par conséquent, les anticorps anti-Fy sont rares. Soixante pour cent des Noirs-Américains ne possèdent aucun des antigènes. Cela est probablement dû à une sélection naturelle puisque la glycoprotéine Fy sert de récepteur pour *Plasmodium vivax.* un des pathogènes responsables du paludisme. L'absence des antigènes Fy confère donc une résistance relative contre le paludisme. Selon des avancées récentes, *l'antigène Duffy est* un récepteur de chimiokines exprimé également sur les cellules endothéliales et dans les veinules postcapillaires.

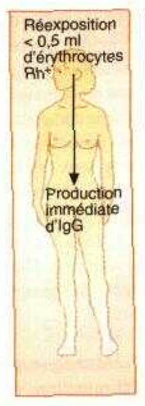


Génotypes fréquents	Fréquence	Phénotype*
DCe/DCe	18%	Rh+
DCe/dce	35%	Rh+
DCe/DcE	13%	Rh+
DcE/dce	12%	Rh+
DcE/DcE	2%	Rh+
Dce/dce	2%	Rh+
	15%	Rh-

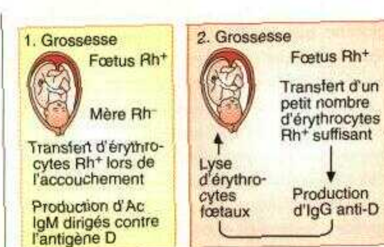


A. Système Rhésus

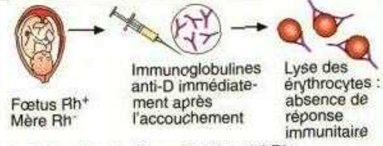




1. Réponse immunitaire anti-D



2. Syndrome hémolytique des nouveau-nés



3. Prévention de l'immunisation anti-Rh

B. Allo-immunisation contre les antigènes Rhésus

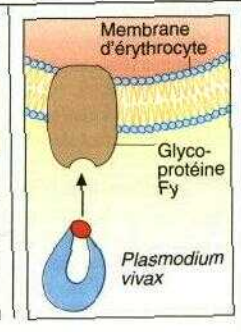
Système Kell = K et k

Phénotype	Fréquence
K- K+	91 p.100
K+ K+	8,8 p.100
K+ K-	0,2 p.100

K immunogène après :
- grossesse
- infection
- transfusion

Système Duffy = Fy^{a} et Fy^{b}

Phénotype	Fréquence (É.-U.)	
	Blancs	Noirs
Fy^{a+b-}	17 p.100	9 p.100
Fy^{a+b+}	49 p.100	1 p.100
Fy^{a-b+}	34 p.100	22 p.100
Fy^{a-b-}	<1 p.100	68 p.100



C. Autres antigènes érythrocytaires

Outre les anticorps produits à la suite d'une transfusion d'érythrocytes incompatible, les anticorps contre des antigènes d'érythrocytes produits dans le cadre de syndromes auto-immuns peuvent également causer une lyse des érythrocytes.

A. Mécanismes d'hémolyse

On distingue une hémolyse **intravasculaire et** extravasculaire.

Lorsque des érythrocytes sont recouverts d'anticorps IgM, une fixation du complément et, suite à l'activation de la séquence lytique, une formation de pores peuvent avoir lieu dans le sang (1.). Cette hémolyse intravasculaire mène au relargage de grandes quantités d'hémoglobine qui sont fixées par une protéine sérique spécifique *(Yhaptoglobine)*. Lorsque la capacité de fixation de cette protéine est épuisée, l'hémoglobine libre est éliminée par les reins (hémoglobinurie). Dans un milieu acide, l'hémoglobine précipite et provoque des lésions rénales tubulaires. Ces dernières sont amplifiées par une précipitation de complexes immuns composés d'anticorps et d'antigènes des membranes érythrocytaires. Les complexes immuns et l'hémoglobine activent, de plus, la cascade de coagulation. Il se développe alors une *coagulation inïravasculaire disséminée* (*CIVD*) accompagnée d'une formation de microthrombus dans les reins, les poumons, le cerveau et le foie.

Lorsque l'anticorps ne lie pas le complément ou que la séquence lytique du complément (C5 à C9) n'est pas activée dans le sang, on parle d'hémolyse extravasculaire. Les érythrocytes sont phagocytés à l'aide de récepteurs Fc et de récepteurs pour les fragments du complément (C3b) par le système réticulo-endothélial, et digérés au sein des cellules (2.), L'évolution clinique d'une hémolyse extravasculaire est moins dramatique que celle d'une hémolyse intravasculaire.

B. Test antiglobuline (test de Coombs)

Les anticorps contre les érythrocytes sont détectés à l'aide d'un *sérum polyspécifique (sérum de Coombs)*, spécifique de l'IgG et de l'IgM humaines ainsi que du complément (1.). Le sérum ne contient en général pas d'anticorps contre l'IgA, rendant la détection d'auto-anticorps de type IgA impossible.

Le *test de Coombs direct* permet la détection des anticorps et du complément déjà fixé aux érythrocytes. L'ajout du sérum provoque l'a». glutination de ces derniers (2.).

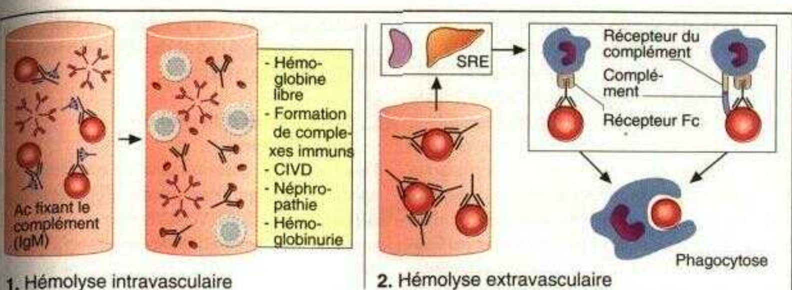
Le *test de Coombs indirect* permet la détection d'anticorps sériques (3.). On incube le sérum du patient avec des érythrocytes exprimant divers profils antigéniques. Si le sérum contient des anticorps contre l'un de ces antigènes, une fixation d'anticorps aux érythrocytes a lieu, qui est détectée sous forme d'agglutination après l'ajout du sérum de Coombs. Le test de Coombs indirect est utile pour détecter des anticorps contre les érythrocytes avant une transfusion et lors d'une grossesse.

C. Détection d'anticorps anti-érythrocytes complets et incomplets

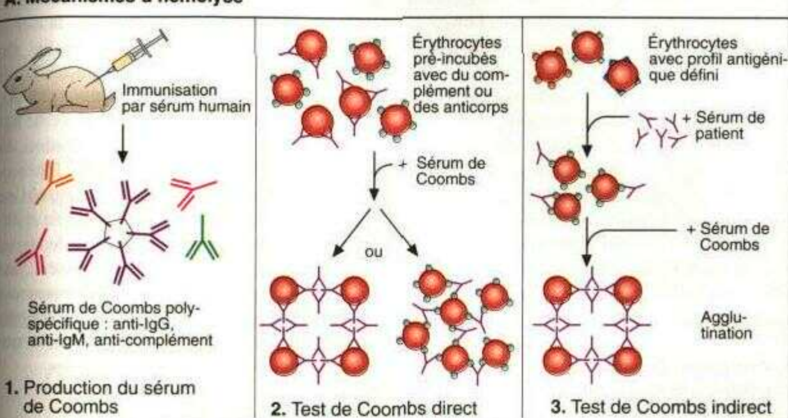
Les anticorps IgM agglutinent les érythrocytes dans un tampon isotonique ; on les qualifie d'anticorps complets. En revanche, les anticorps IgG sont monovalents et incapables de faire le pont entre deux érythrocytes. Même les érythrocytes chargés de molécules d'IgG ne sont donc pas agglutinés. On qualifie les anticorps IgG d'incomplets. L'ajout du sérum de Coombs permet la détection d'anticorps incomplets et de fragments du complément à la surface érythrocytaire.

D. Hémolyse et affinité d'anticorps

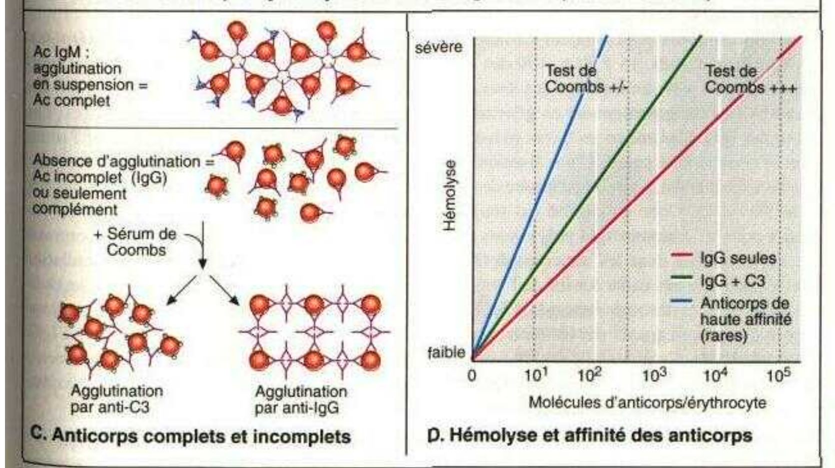
L'élimination des érythrocytes vieillissants (ayant atteint un âge de 120 jours) fait partie des tâches du système réticulo-endothélial (SRE) La sévérité d'une hémolyse est en général corréiée au nombre de molécules d'anticorps fixées par l'érythrocyte. Dans de rares cas, des anticorps de haute affinité présents en faible concentration peuvent provoquer des hémolyses sévères. Ainsi dix molécules d'anticorps anti-Rh suffisent-elles à réduire la durée de vie d'un érythrocyte à 3 jours. Devant cette situation, le test de Coombs peut être négatif puisque le seuil de détection de la plupart des sérums de Coombs est situé autour de 300 à 500 anticorps par érythrocytes. Les composantes du complément (C3b) peuvent amplifier la lyse.



A. Mécanismes d'hémolyse



B. Détection d'anticorps érythrocytaires : test antiglobuline (test de Coombs)



C. Anticorps complets et incomplets

D. Hémolyse et affinité des anticorps

A. Physiopathologie des anémies hémolytiques auto-immunes

Dans 50 p. 100 des *anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI),* aucune cause ne peut être identifiée. Ces cas sont qualifiés d'hémolyse idiopathique. L'autre moitié des cas est due à des causes diverses telles que des infections qui induisent la production d'auto-anticorps reconnaissant des antigènes microbiens ainsi qu'érythrocytaires. Les connectivités, et particulièrement le LED (voir p. 172-175), sont caractérisées par une forte activité des cellules T auxiliaires accompagnée d'une production d'auto-anticorps. Les maladies lymphoprolifératives des cellules T et B et les thymomes peuvent perturber la fonction régulatrice des cellules T et provoquer une production excessive d'auto-anticorps. Certaines maladies hématologiques, telles que la maladie de Hodgkin, les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) et la leucémie lymphoïde chronique (LLC), peuvent être issues d'une transformation maligne de cellules B autoréactives ou perturber la régulation inhibitrice. Les AHAI dues aux médicaments représentent un autre groupe clinique important (*voir* p. 112).

B. Anticorps chauds

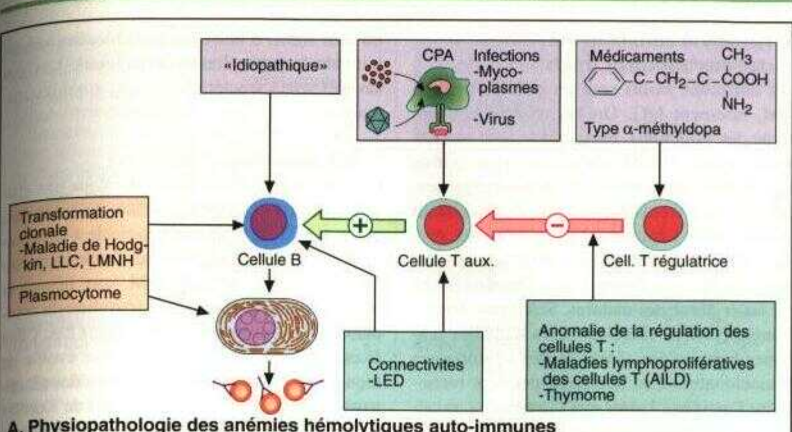
Les anémies hémolytiques sont classées selon l'activité thermique des auto-anticorps : les anticorps froids se lient de façon optimale aux érythrocytes à 4 °C, mais les anticorps chauds à 37 °C. Soixante-dix pour cent des patients ont des anticorps chauds, 15 à 20 p. 100 des anticorps froids, le reste un mélange des deux. Les anticorps chauds appartiennent en général à la classe des IgG. Ces anticorps fixent moyennement le complément parce qu'une fixation efficace de C3 nécessite la proximité étroite de deux molécules d'Ig. Cette proximité est toujours donnée pour les anticorps IgM polyvalents mais elle ne se produit dans les anticorps IgG que dans le cas d'une très haute densité de l'antigène de surface. Les érythrocytes chargés d'IgG sont majoritairement dégradés par les macrophages extravasculaires. Ce processus est relativement peu efficace, dû à l'inhibition des récepteurs Fc par les Ig circulant. Il atteint sa meilleure efficacité dans la rate où la circulation des érythrocytes est ralentie, et la concentration des Ig sériques par rapport au nombre de cellules donc diminuée. La dégradation des érythrocytes chargés de C3b est accélérée.

C. Symptômes d'hémolyse auto-immune

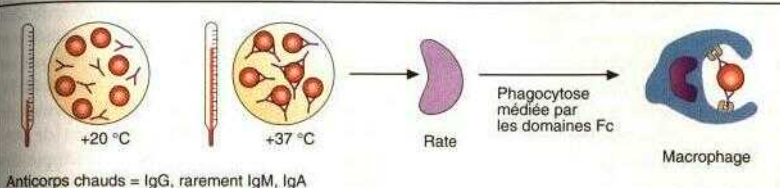
Une hémolyse auto-immune se manifeste par une concentration décroissante d'hémoglobine accompagnée d'une hypochromie et d'une anisocytose. La dégradation des érythrocytes chargés d'anticorps chauds ayant lieu dans le SRB la concentration sérique de l'haptoglobine n'est réduite qu'en cas d'hémolyse sévère. La dégradation importante d'érythrocytes dans la rate et le foie induit une hépatosplénomégalie. On observe un relargage d'enzymes intracellulaires telles que la lactate déshydrogénase (LDH) L'érythropoïèse dans la moelle osseuse est stimulée et l'on observe une augmentation du nombre des réticulocytes dans le sang. L'hémoglobine libérée est dégradée en bilirubine qui est fixée par l'acide glucuronique dans le foie et éliminée avec la bile. Lorsque la capacité de la glucuronoconjugaison du foie est épuisée, une *hyperbilirubinémie* provoque un jaunissement des sclérotiques et de la peau *(ictère).* L'urobilinogène, un autre produit de dégradation, se traduit par une coloration marron des urines.

D. Thérapie d'une hémolyse auto-immune due aux anticorps chauds

Initialement, on utilise des corticostéroïdes. Ces derniers inhibent la production des anticorps mais peuvent aussi réduire le nombre des récepteurs Fc et C3 sur les macrophages. Les récepteurs Fc sont également inhibés par l'administration de fortes doses d'immunoglobulines Une guérison durable ne peut en général pas être obtenue à l'aide de corticostéroïdes ou d'immunoglobulines. On est donc souvent contraint d'effectuer une splénectomie ou une irradiation de la rate où les érythrocytes chargés d'agglutinines chaudes sont séquestrés. La rate est aussi le lieu de production de grandes quantités d'IgG. En dernier ressort, on utilise des médicaments immunosuppresseurs tels que le cyclophosphamide, l'azathioprine **ou** la ciclosporine.

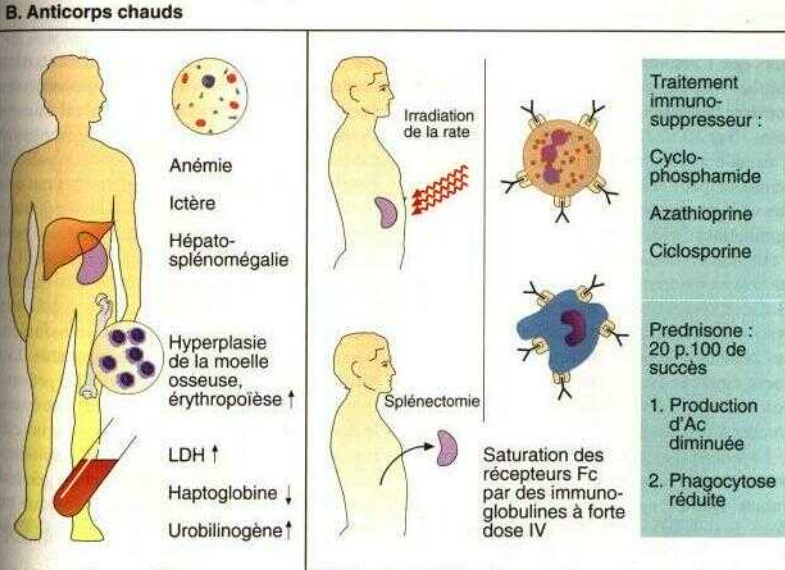


A. Physiopathologie des anémies hémolytiques auto-immunes



Anticorps chauds = IgG, rarement IgM, IgA

B. Anticorps chauds



C. Symptômes cliniques

D. Thérapie de l'hémolyse auto-imm. due aux Ac chauds

A. Hémolyse auto-immune due aux anticorps froids

Les *anticorps froids* sont en général de type IgM, rarement IgG. On les observe souvent après des infections, particulièrement par des mycoplasmes, l'EBV ou le cytomégalovirus, plus rarement après des infections bactériennes. Les anticorps froids polyclonaux reconnaissent fréquemment l'antigène 1 et se lient aux érythrocytes de la manière plus efficace à basse température. L'antigène 1 est surtout exprimé par les érythrocytes matures. Selon leur origine clonale (*voir* p. 130), certaines maladies malignes lymphoïdes sécrètent des agglutinines monoclonales. Ces dernières peuvent reconnaître l'antigène 1 ainsi que *Yantigène i,* exprimés par les érythrocytes immatures et fœtaux. Le syndrome idiopathique chronique des agglutinines froides (maximum d'incidence entre l'âge de 70 et 80 ans) est également caractérisé par des agglutinines froides monoclonales.

La sévérité de l'hémolyse provoquée par les agglutinines froides dépend de l'« amplitude thermique» des anticorps, c'est-à-dire de l'affinité des anticorps pour les érythrocytes à des températures différentes. L'affinité des anticorps augmente avec la diminution de la température alors que l'activité lytique du complément est réduite. Une hémolyse ne peut donc avoir lieu que dans la région de chevauchement, en général entre 10 et 30 °C (2.). Si l'amplitude thermique d'un anticorps est très large (plus de 30 °C), une hémolyse peut être provoquée à des températures fréquemment atteintes dans la peau. Les agglutinines froides sont souvent détectées lors d'une numération-formule sanguine de routine qui met en évidence des érythrocytes agglutinés (3.). Les appareils de numération des érythrocytes considèrent ces amas cellulaires comme des cellules géantes et déterminent par conséquent de façon erronée un VCM (volume corpusculaire moyen) élevé ainsi qu'un faible nombre d'érythrocytes.

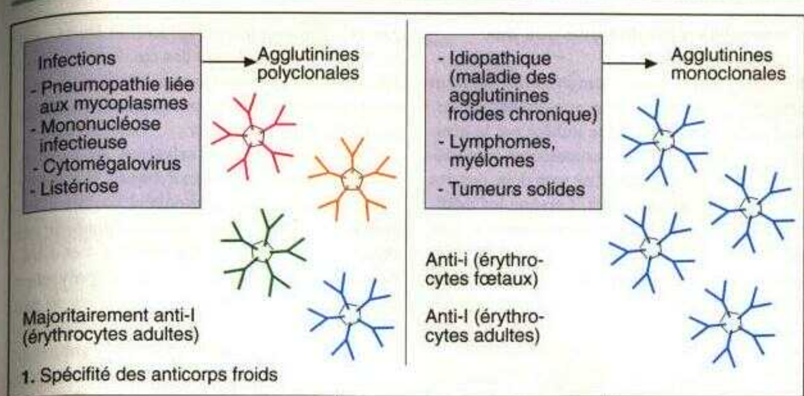
La température dans les capillaires de la peau pouvant tomber au-dessous de 30 °C, les agglutinines froides agglutinent les érythrocytes. Cette agglutination intravasculaire bouche les capillaires et se manifeste dans la peau sous forme d'une acrocyanose (coloration bleuâtre des extrémités des doigts, des oreilles et du nez) ou sous forme d'une coloration bleuâtre réticulaire de la peau (livedo réticulaire). Les cas sévères sont caractérisés par des troubles trophiques.

B. Mécanismes de l'hémolyse

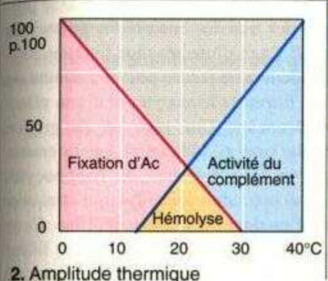
Les anticorps froids se fixent au mieux aux érythrocytes à 4 °C, pas du tout ou de façon peu efficace à 37 °C et de façon variable à température ambiante. Les agglutinines froides appartenant en général au type IgM, une hémolyse intravasculaire à l'aide d'une activation du complément peut avoir lieu dans certains cas. Chez la majorité des patients, l'hémolyse évolue de façon insidieuse : l'interaction avec des récepteurs du complément sur les cellules de Kupffer du foie est médiée par la molécule C3b fixée à la surface des érythrocytes. À la différence des anticorps chauds, une phagocytose médiée par les domaines Fc n'est pas observée puisque les phagocytes ne possèdent pas de récepteur Pc pour l'IgM. Une splénectomie ou l'utilisation de fortes doses d'immunoglobulines ou de stéroïdes sont donc peu utiles pour la thérapie des anticorps froids.

C. Traitement

Les agglutinines froides en faible concentration sont souvent détectées à l'occasion d'analyses de routine et ne possèdent en général aucune signification clinique due à leur faible amplitude thermique. De plus, un grand nombre de patients avec un syndrome d'agglutinines froides ont une hémolyse faible et lente ne nécessitant aucune thérapie. Néanmoins, l'exposition au froid peut provoquer des crises hémolytiques sévères. Les transfusions doivent être réservées aux indications vitales et la température du sang doit être maintenue à 37 °C pendant la transfusion. Aucune thérapie spécifique n'est disponible. Les vêtements chauds présentent la mesure préventive la plus importante. Dans des cas extrêmes. le déménagement dans des régions avec un climat plus chaud doit être considéré. La splénectomie et l'irradiation de la rate sont en général peu efficaces. Une thérapie antinéoplasique ou immunosuppressive peut être prometteuse dans le cas d'une maladie lymphoproliférative.



1. Spécificité des anticorps froids



2. Amplitude thermique

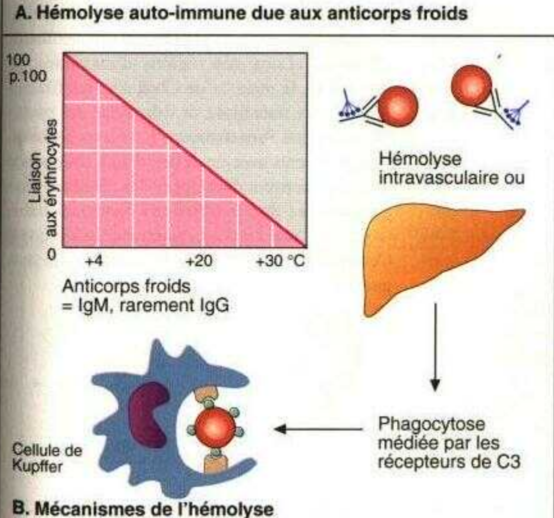
- VCM faussement augmenté
- Nombre d'érythrocytes faussement faible

3. Anomalie de la formule sanguine

- Anémie
- Acrocyanose
- Livedo réticulaire
- Troubles trophiques

4. Symptômes cliniques

A. Hémolyse auto-immune due aux anticorps froids



B. Mécanismes de l'hémolyse



C. Traitement

Pathologies

A. Hémolyse auto-immune due aux médicaments

Plusieurs mécanismes immunitaires peuvent causer une hémolyse due aux médicaments. Dans le cas d'une hémolyse induite par la pénicilline (type haptène, 1.), les anticorps sont spécifiques de l'antibiotique et ne sont donc pas des auto-anticorps au sens strict. Lorsque les médicaments sont fixés à la surface cellulaire, une hémolyse s'ensuit. La pénicilline peut même former des liens covalents avec des protéines de la membrane érythrocytaire. Des titres élevés d'anticorps peuvent être observés après administration de fortes doses de pénicilline. Il s'agit d'anticorps chauds de type IgG, l'hémolyse implique une phagocytose médiée par les récepteurs Fc. Malgré des tests de Coombs fréquemment positifs, les céphalosporines sont rarement à l'origine d'une hémolyse.

D'autres médicament tels que la quinine ou le stibophène (2.) forment d'abord des complexes immuns avec des anticorps IgG ou IgM spécifiques. Ces complexes se lient à la surface des érythrocytes. L'activation de la cascade du complément qui en résulte peut provoquer une lyse d'érythrocytes non impliqués. Ce mécanisme d'hémolyse affecte donc les «spectateurs innocents » *(innocent bystanders).* Néanmoins, il est probable qu'une partie des anticorps reconnaissent des antigènes érythrocytaires et que les médicaments en cause se comportent comme haptènes (c'est-à-dire qu'ils provoquent une réponse immunitaire après fixation à des protéines de transport).

D'autres médicaments tels que l'a-méthyldopa (3.) inhibent des cellules régulatrices spécifiques, ayant pour conséquence une production d'auto-anticorps. Il s'agit de véritables anémies hémolytiques auto-immunes. Les anticorps reconnaissent l'antigène Rhésus. Ces anticorps sont détectés chez 15 p. 100 des patients traités par l'a-méthyldopa (test de Coombs positif) mais une 'hémolyse n'est développée que par 1 p.100.

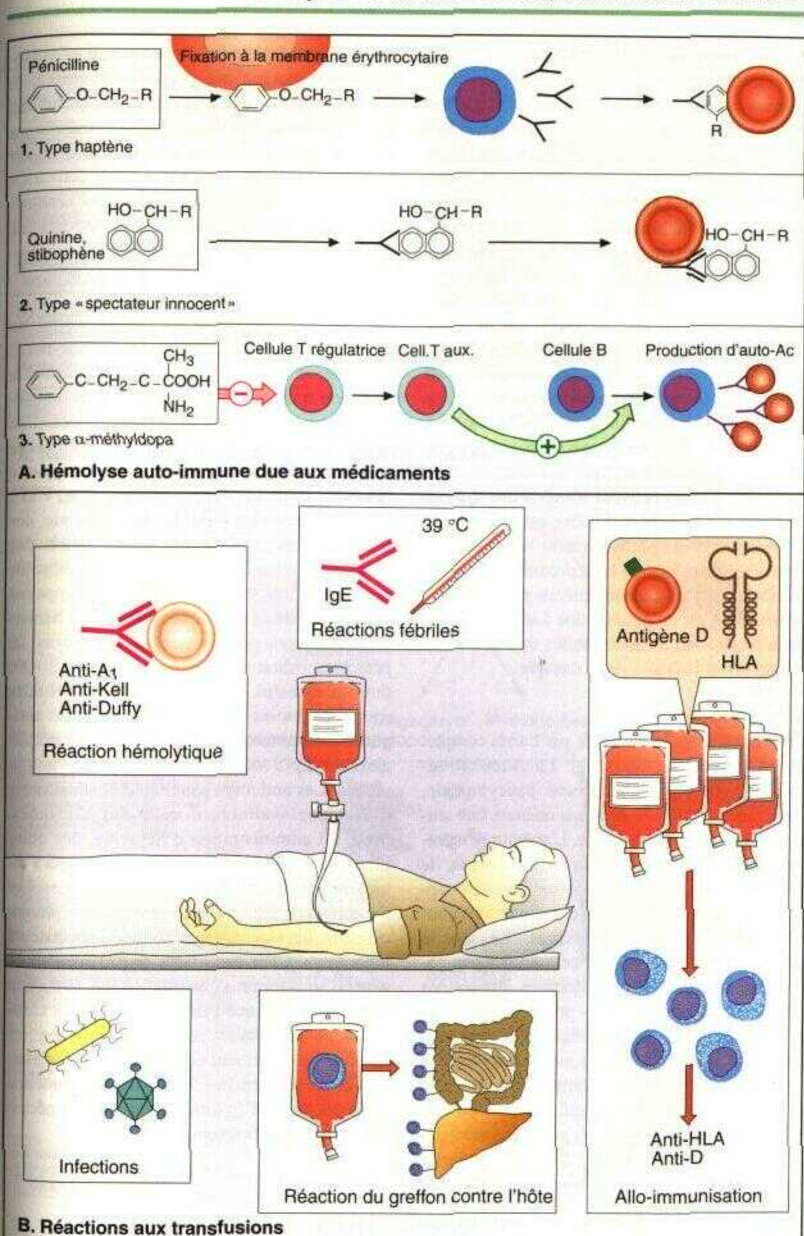
B. Réactions aux transfusions

Les transfusions d'érythrocytes peuvent être suivies de réactions d'incompatibilité. Les réactions hémolytiques sévères sont en général dues à une transfusion erronée d'érythrocytes incompatibles. Les antigènes Al, Kell et Duffy sont impliqués dans la plupart des cas. Les antigènes Rhésus, bien que plus immunogènes, sont rarement à l'origine de réactions puisque l'incompatibilité est facile à détecter.

Un pour cent des transfusions est suivi de réactions fébriles non hémolytiques. Il s'agit de réactions allergiques provoquées par des allergènes ou des IgE dans le sérum du donneur, qui induisent un relargage d'interleukine 1 et d'histamines. Ces réactions peuvent être prévenues **en** utilisant des produits sanguins lavés ou par l'administration préventive d'antihistaminiques.

Une allo-immunisation contre des antigènes HLA étrangers (leucocytes contaminant dans le produit transfusé) ou contre l'antigène D se produit après des transfusions ou des grossesses multiples. Il s'agit d'une reaction immune physiologique dont la fréquence peut être minimisée à l'aide de filtres de leucocytes et d'une sélection des donneurs. Une *réaction du greffon contre l'hôte (voir* p. 149) arrive très rarement. Elle est due à la présence de lymphocytes viables dans le produit transfusé, qui attaquent les tissus d'un donneur immunodéprimé. Cette complication peut être prévenue par des filtres ou par une irradiation des produits. Dans de rares cas, la transfusion de produits contaminés conduit à des infections. Les virus de l'hépatite, le cytomégalovirus et le VIH sont fréquemment impliqués. Dans des régions d'endémies, le paludisme, la maladie de Chagas et les filaires peuvent être transfusés, de même que des bactéries telles que *Pseudomonas, E. coli* ou *Yersinia.*

Les patients avec un défaut d'IgA (fréquence **de** 1/600) peuvent développer des réactions anaphylactiques aux transfusions contenant habituellement une certaine quantité d'Ig sériques. **Ces** patients **doivent recevoir** des **produits** sanguins lavés.



A. Hémolyse auto-immune due aux médicaments

B. Réactions aux transfusions

A. Neutropénies auto-immunes

Les neutropénies peuvent être dues **aux** anticorps, aux cytokines des cellules T ou aux effets cytotoxiques directs de cellules T et NK. Dans les formes idiopathiques et néonatales, on trouve fréquemment des auto-anticorps dirigés contre les antigènes NA1 et NA2 des granulocytes. Ces antigènes sont aussi impliqués dans l'immunisation maternofœtale (neutropénie des nouveau-nés). Des auto-anticorps peuvent aussi être formés dans le contexte des connectivités, particulièrement du LED et du syndrome de Felty, une forme particulière de la polyarthrite rhumatoïde. Dans le cas d'une leucémie à cellules T de type *LGL (large granuîar lymphocyte)*, on observe une prolifération clonale de cellules T avec une activité cytotoxique vis-à-vis des granulocytes neutrophiles.

Les thymomes peuvent mener à une *aplasie isolée de la lignée blanche.* Des cellules T régulatrices inhibant spécifiquement le développement des granulocytes sont produites en grand nombre. Chez les malades atteints par le VIH, la neutropénie est en général due à une inhibition de la production de neutrophiles dans la moelle ou aux effets toxiques de la thérapie.

B. Pancytopénie

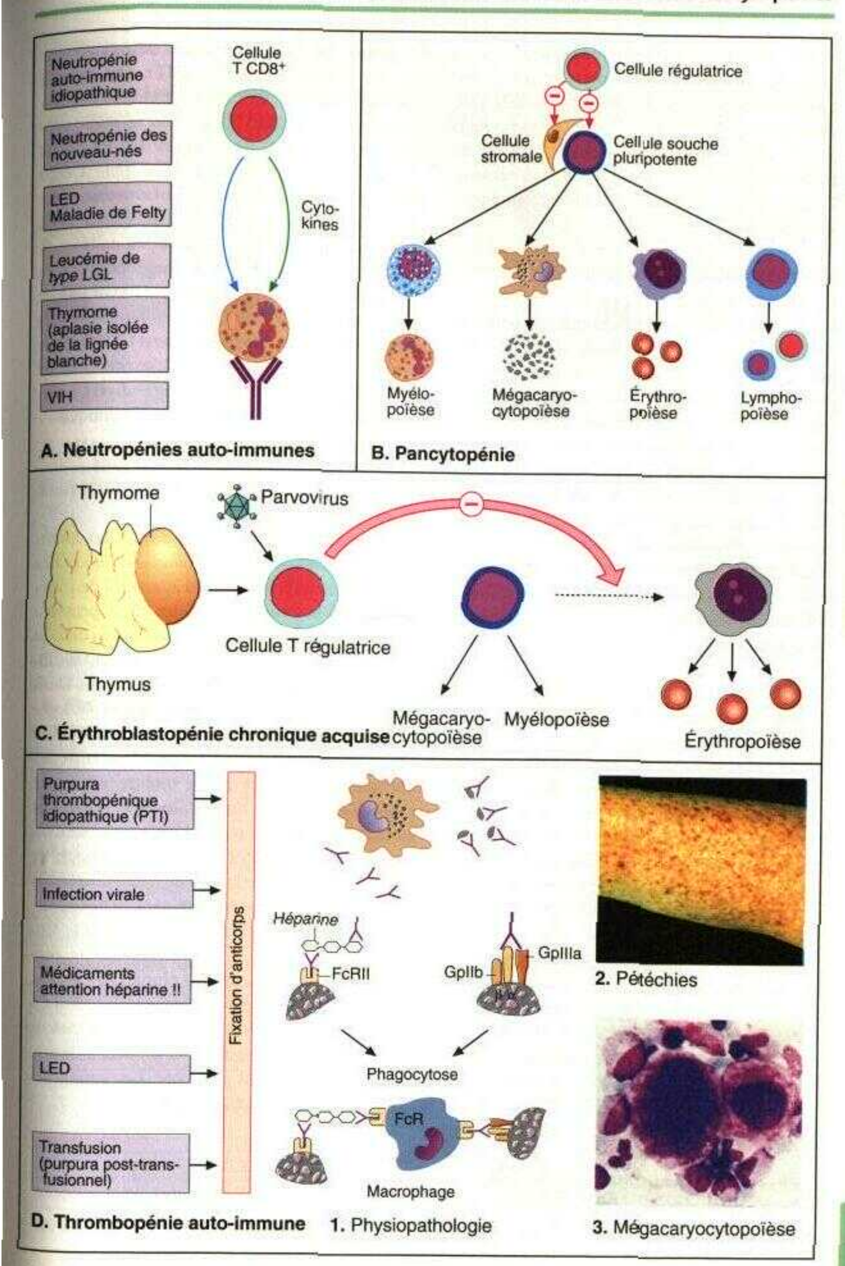
Cette anémie est caractérisée par l'arrêt complet de la production de sang. La numération-formule sanguine montre une pancytopénie, c'est-à-dire simultanément une anémie, une leucopénie et une thrombopénie. L'anémie se manifeste sous forme de pâleur et de fatigue, le déficit de granulocytes sous forme d'une susceptibilité accrue aux infections et enfin la thrombopénie sous forme de pétéchies. La moelle osseuse contient très peu de cellules. La physiopathologie met enjeu des infections, des lésions toxiques, des perturbations prénéoplasiques et enfin des réactions auto-immunes. Ces dernières sont à considérer lorsque la moelle montre une augmentation des cellules lymphoïdes. Il s'agit de cellules T suppressives qui inhibent les cellules souches directement ou par l'intermédiaire des cellules stromales. Une thérapie immunosuppressive (stéroi'des, ciclosporine, greffe de moelle) peut être efficace.

C. Érythroblastopénie chronique acquise

Ce terme désigne une perturbation isolée de l'érythropoïèse sans atteinte de la production des leucocytes et des thrombocytes. La maladie est associée à des thymomes et à des infections par le parvovirus B19. Il s'agirait d'une activation des cellules T suppressives inhibant l'érythropoïèse. Des anticorps contre des précurseurs des érythrocytes ont également été détectés.

D. Thrombopénie auto-immune

Ce syndrome est causé par des anticorps, en général de type IgG, contre les thrombocytes. Il est observé dans les connectivités (surtout le LED) ou après certains traitements, des transfusions massives ou des infections virales. Une infection virale antérieure serait aussi en cause dans un grand nombre de cas «idiopathiques» (purpura thrombopénique idiopathique, **PTI).** Les anticorps réduisent la durée de vie des thrombocytes ; malgré une prolifération des mégacaryocytes dans la moelle, le nombre de plaquettes dans le sang est réduit, accompagné d'hémorragies dans les cas sévères. Ces hémorragies se produisent en général sous forme de pétéchies, même en présence de moins de 30000 thrombocytes/µl. Les hémorragies cérébrales sont rares (moins de 1p. 100 des cas). Les antigènes plaquettaires *glycoprotéines Illa* et *IIIb* ainsi que *Gplb* sont la cible de la réponse immunitaire. Les anticorps sont détectés sous forme *d'immunoglobulines associées aux plaquettes.* Suite à l'administration d'héparine, des complexes antigènes/anticorps sont formés, qui s'attachent aux récepteurs Fc des thrombocytes. Les thrombocytes peuvent alors être lysés ou phagocytés par les macrophages comme « spectateurs innocents». Chez les enfants, le PTI apparaît en général sous forme aiguë suivie d'une remission spontanée, alors que l'évolution est plutôt chronique et réfractaire au traitement chez les adultes. Le traitement consiste en l'administration de corticostéroïdes, d'immunosuppresseurs, de fortes doses d'Ig intraveineuses et, si nécessaire, en une splénectomie.


Neutropénie auto-immune idiopathique
Neutropénie des nouveau-nés
LED
Maladie de Felty
Leucémie de type LGL
Thymome (aplasie isolée de la lignée blanche)
VIH
Cellule T CD8+
Cyto-kines
A. Neutropénies auto-immunes
Cellule régulatrice
Cellule stromale
Cellule souche pluripotente
Myélo-poïèse
Mégacaryo-cytopoïèse
Érythro-poïèse
Lympho-poïèse
B. Pancytopénie
Thymome
Parvovirus
Thymus
Cellule T régulatrice
Mégacaryo-cytopoïèse
Myélopoïèse
Érythropoïèse
C. Érythroblastopénie chronique acquise
Purpura thrombopénique idiopathique (PTI)
Infection virale
Médicaments attention héparine !!
LED
Transfusion (purpura post-trans-fusionnel)
Fixation d'anticorps
Héparine
FcRII
GpIIb
GpIIIa
Phagocytose
FcR
Macrophage
D. Thrombopénie auto-immune
1. Physiopathologie
2. Pétéchies
3. Mégacaryocytopoïèse

Les leucémies aiguës sont des maladies malignes caractérisées par la perte de la capacité à se différencier et par la prolifération anormale des cellules précurseurs de la moelle osseuse. La prolifération illimitée des cellules malignes inhibe l'hématopoïèse normale. Sans traitement, les leucémies aiguës sont létales en quelques semaines.

A. Hématopoïèse et origine des leucémies

Certaines leucémies se développent à partir de cellules souches pluripotentes. Ces leucémies peu différenciées sont difficiles à classer selon la morphologie. D'autres sont dérivées des myéloblastes et montrent la morphologie correspondante. Les leucémies myélomonocytaires se développent à partir des précurseurs communs des lignées granulocytaire et monocytaire. Sur la base de critères morphologiques et à l'aide de colorations cytochimiques (détection d'enzymes telles que la myéloperoxidase), on classe les leucémies myéloïdes aiguës en huit sous-groupes (MO à M7) selon la *classification FAB* (French-American-British).

B. Phénotypes immunologiques des leucémies aiguës myéloblastiques

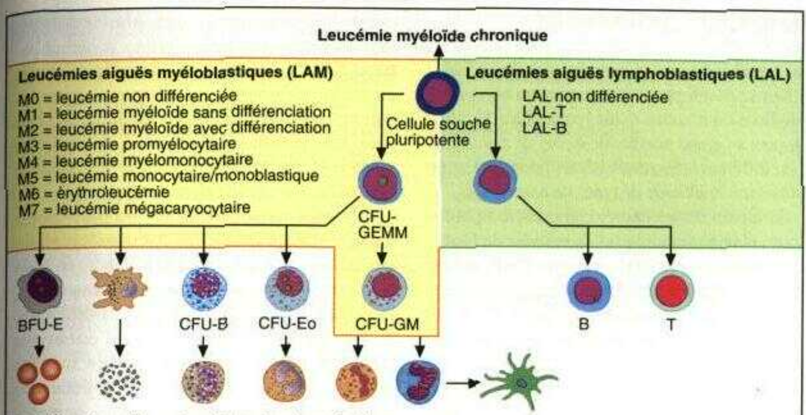
Les leucémies lymphoblastiques et myéloblastiques sont traitées de façon différente. Le phénotypage immunologique prend donc de l'importance si la morphologie est peu informative. Les leucémies immatures telles que la leucémie MO expriment un faible nombre de marqueurs tels que CD 117 et CD34 mais aussi les antigènes myéloïdes précoces CD 13 et CD33 en faible densité. Les types Ml, M2 et M3 de la LAM peuvent en général être différenciés par la microscopie. Le profil d'expression de marqueurs ne permet pas une classification exacte. Les *leucémies myéîomonocytaires (LAM M4)* et *monocylaires (LAM M5)* expriment CD 14 et CD64. Les types M6 et M7 expriment la glycophorine A, un antigène des érythrocytes, ou CD61, un antigène mégacaryocytaire.

C. Phénotypes immunologiques des leucémies aiguës lymphoblastiques

Les leucémies « indifférenciées » dépourvues **de** marqueurs spécifiques de lignée sont rares. Elles expriment en général l'enzyme désoxynucléotide transférase terminale (TdT). On connaît plusieurs sous-types de leucémies lymphoblastiques. La plupart correspond au stade précoce de maturation de la lignée B (pré-pré-B ou pré-B). L'expression de *l'antigène CDIo (CALLA)* indique un pronostic favorable chez les enfants mais a peu de valeur prédictive chez l'adulte. Les leucémies dérivées de cellules B matures expriment une immunoglobuline à la surface. Elles ont un pronostic défavorable et nécessitent des traitements très agressifs. Les leucémies de la lignée T expriment CD3 dans le cytoplasme ou à la surface. L'expression de CD la, CD2, CD4 et CD8 identifie divers sous-types mais est de faible signification clinique.

D. Caractéristiques cytogénétiques des leucémies aiguës myéloblastiques et lymphoblastiques

La plupart des leucémies sont dues à des *mutations*, des *déléîions chromosomiques (det)* et des *translocations (t)* qui mènent à la perte de fonction ou à l'activité incontrôlée d'une protéine qui intervient dans la différenciation ou dans le cycle cellulaires. Ces caractéristiques biologiques influent fortement sur le pronostic. Dans certains cas, ils sont associés à une morphologie distincte. Ainsi la leucémie promyélocytaire (M3) est-elle due à une translocation entre les chromosomes 15 et 17 et montre un grand nombre de granules azurophiles. Les leucémies avec une inversion ou des délétions au sein du chromosome 16 montrent une éosinophilie typique dans la moelle *(M4Eo). Les* leucémies myélocytaires du type M2 ont souvent une translocation entre les chromosomes 8 et 21. Ces trois derniers types de leucémies ont un pronostic plus favorable que la plupart des autres, surtout en présence d'anomalies génétiques complexes. Les classifications des leucémies de valeur pronostique seront donc à l'avenir davantage fondées sur leur génotype. Les anomalies les plus fréquentes sont montrées en D.



A. Hématopoïèse et origine des leucémies

	MPO	HLA-DR	CD34	CD117	CD13	CD14	CD15	CD33	CD61	CD64
M0	+/-	+/-	+/-	+	+/-	-	-	+/-	-	-
M1	+	+/-	+/-	+/-	+/-	-	-	+/-	-	-
M2	+	+	+/-	+/-	+	-	+/-	+/-	-	-
M3	+	-	-	-	-/+	+	+	+	-	+/-
M4	+	+	-/+	+/-	+	+/-	+/-	+	-	+
M5	-	+	-/+	-/+	+	+/-	+	+	-	+
M7	-	+/-			+/-	-	-	+/-	+	
	= positive pour glycophorine A									

B. Phénotypes immunologiques des leucémies aiguës myéloblastiques

	TdT	CD1	CD2	CD3	CD4	CD8	CD10	CD19	CD20	sIg
LAL-N	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LAL pré-pré-T	+	+/-	+	-	-	-	-	-	-	-
LAL pré-T	+	+	+	+/-	+/-	-	-	-	-	-
LAL-T	+	+	+	+	+/-	+/-	-	-	-	-
LAL pré-pré-B	+/-	-	-	-	-	-	+/-	+	-	-
LAL pré-B	+/-	-	-	-	-	-	+/-	+	+/-	-
LAL-B mature	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+

C. Phénotypes immunologiques des leucémies aiguës lymphoblastiques

Leucémies myéloblastiques		Leucémies lymphoblastiques	
t (8;21)	M2, M4	t (9;22)	LAL Ph'+
inv (16), del (16q)	M4Eo, M2	t (4;11)	LAL des nourrissons ou LAL bi-phénotypique
t (15;17)	M3	t (8;14), (2;8), (8;22)	LAL-B
t (11;17)	M3-like	t (11;14), (1;14)	LAL-T
del (11) (q22-23)	M5, M2, M4	t (1;19)	LAL pré-B
t (9;11), t (11;19)	M5, M4	t (5;14)	LAL-B
Monosomie/del 7 et 5	M1, M2, M5	del 9, t (9;n...)	Manifestations extramédull. hyperleuc.

D. Caractéristiques cytogénétiques des leucémies aiguës myélo- et lymphoblastiques

Comparaison des classifications des lymphomes

Les lymphomes malins sont des maladies prolifératives se développant initialement au niveau des ganglions ou d'autres tissus lymphoïdes. Conformément au grand nombre de stades de maturation et de différenciation des cellules lymphoïdes, **on** connaît une multitude de types de lymphomes.

En raison de ses caractéristiques morphologiques et cliniques uniques, la maladie de Hodgkin a déjà été considérée comme entité à part. Bien que l'origine cellulaire de cette maladie ne soit pas totalement élucidée, sa séparation stricte des lymphomes «non hodgkiniens» sera vraisemblablement supprimée à l'avenir.

Parmi le grand nombre de classifications récentes de lymphomes, la *classification de Kiel* s'est établie surtout dans le continent européen. Cette classification est fondée sur l'intention de définir les divers lymphomes par rapport aux cellules lymphoïdes normales et à leur phénotype immunologique. Elle prend en compte pour la première fois non seulement les critères morphologiques mais surtout les phénotypes immunoiogiques déterminés à l'aide de techniques immunohistologiques récentes. Ainsi la désignation des lymphomes centrocytaires et centroblastiques fait-elle référence à la physiologie normale du centre germinatif; les différences entre les lymphomes T **et B** sont établies de façon similaire. En classant les lymphomes de malignité faible et élevée, la classification de Kiel possède également une signification clinique.

La classification de Kiel ne s'est pas imposée sur le continent américain. Par conséquent, un groupe de travail international a élaboré en 1994 la *classification des lymphomes européenne-américaine révisée* (CLEAR). À la différence de celle de Kiel, elle ne tente pas d'établir une classification biologique «correcte» mais se contente de réunir des entités bien définies à l'aide de techniques morphologiques, immunologiques et de biologie moléculaire actuelles. Certaines catégories de lymphome sont désignées de façon provisoire, leur identification restant incomplète. Le tableau A. montre la classification CLEAR des lymphomes malins en comparaison à celle de Kiel. Pour la maladie de Hodgkin, *voir* p. 120, pour les lymphomes non hodgkiniens p. 122-129.

Classification de Kiel des lymphomes malins non hodgkiniens	
Lymphomes B	**Lymphomes T**
Lymphomes de faible malignité	
- lymphocytaire : LLC-B, LPL-B, leucémie à tricholeucocytes - immunocytome lymphoplasmocytaire/lymphocytaire - lymphome plasmocytaire, plasmocytome - lymphome centroblastique-centrocytaire (folliculaire, foliculaire-diffus, diffus) - lymphome des zones T - lymphome angio-immunoblastique (LgX)	- LLC-T, leucémie prolymphocytaire T (LPL-T) - leucémie à grands lymphocytes granuleux T - mycosis fongoïde, syndrome de Sézary - lymphome lympho-épithéloïde - lymphome pléiomorphe à petites cellules
Lymphomes de malignité intermédiaire	
- Lymphome centrocytaire	
Lymphomes de haute malignité	
- lymphome centroblastique - lymphome immunoblastique - lymphome de Burkitt - lymphome B anaplasique à grandes cellules CD30+	- lymphome T pléiomorphe à cellules grandes ou intermédiaires - lymphome T immunoblastique - lymphome T lymphoblastique - lymphome T anaplasique à grandes cellules CD30+

1. Classification CLEAR	2. Classification de Kiel
Lymphomes B	
I. Lymphomes des précurseurs B Lymphomes/leucémies lymphoblastiques des préc. B	Lymphomes B lymphoblastiques
II. Lymphomes B périphériques	
1. LLC, LPL, lymphome lymphocyt. à petites cellules	Lymphomes B lymphocytaires
2. Lymphome lymphoplasmocytaire (immunocytome)	Immunocytome lymphoplasmocytaire
3. Lymphome du manteau	Lymphome centrocytaire Sous-type centrocytaire du lymph. centroblastique
4. Lymphome centrofolliculaire, folliculaire, grades *I-III, diffus (à petites cellules) (provisoire)*	Lymphome centroblastique-centrocytaire *folliculaire, diffus*
5. Lymphome B de la zone marginale, extranodal (type MALT, +/- cell. B monocytaires), nodal (+/- cellules B monocytaires)	Lymphome monocytaire, dont lymphome de la zone marginale
6. Lymph. de la zone marginale de la rate (provisoire)	
7. Leucémie à tricholeucocytes	Leucémie à tricholeucocytes
8. Plasmocytome/myélome	Lymphome plasmocytaire
9. Lymphome diffus à grandes cellules (sous-type : lymphome B à grandes cell. médiastinal primaire)	Lymphome centroblastique, Ly. B immunoblastique, Lymphome Ki-1+ anaplasique à grandes cellules
10. Lymphome de Burkitt	Lymphome de Burkitt
11. Ly. B de haute malignité, similaire au type Burkitt	Lymphomes centroblastiques, immunoblastiques
Lymphomes T et NK	
I. Lymphomes des précurseurs T Lymphome/leucémie lymphoblastique des préc. T	Lymphome T lymphoblastique
II. Lymphomes T et NK périphériques	
1. LLC-T /LPL-T (leucémie prolymphocytaire)	Lymphome T lymphocytaire, type LLC, type LPL
2. Leucémie à grands lymphocytes granuleux T a) type T ; b) type NK	Lymphome T lymphocytaire, type LLC
3. Mycosis fongoïde/syndrome de Sézary	Mycosis fongoïde, syndrome de Sézary
4. Lymphomes T périphériques ; lymphome sous-cutané panniculitique (provisoire), lymhome γδ hépatosplénique (provisoire)	Lymphome des zones T, lymphome lympho-épithéloïde, lymphome pléiomorphes à cellules petites/ grandes, lymphome T immunoblastique
5. Lymphome T angio-immunoblastique	Lymphome T angio-immunoblastique (LAID, LgX)
6. Lymphome angiocentrique	
7. Lymphome T intestinal (+/- entéropathie)	
8. Lymphome/leucémie adulte T HTLV1+	Lymphome T pléiomorphe HTLV1+
9. Lymph. anaplasique à grandes cellules (T- et *null*)	Lymphome T anaplasique à grandes cellules (Ki1+)
Maladie de Hodgkin	
I. Type à prédominance lymphocytaire	Type à prédominace lymphocytaire
II. Type scléronodulaire	Type scléronodulaire
III. Type cellulaire mixte	Type cellulaire mixte
IV. Type avec déplétion lymphocytaire	Type avec déplétion lymphocytaire
V. Type classique riche en lymphocytes	

A. Comparaison des classifications des lymphomes CLEAR et de Kiel

A. Modèle pathogénique

Cent soixante ans après sa description initiale, la physiopathologie de la maladie de Hodgkin n'est pas entièrement comprise. Les *cellules* typiques de *Reed-Sternberg (RS)* et celles de *Hodgkin* **(HD)** (cellules bi- ou polynucléées avec de grands nucléoles et un cytoplasme clair et large) représentent 1 à 2 p. 100 de la population cellulaire d'un ganglion atteint. Le reste est composé d'un mélange de lymphocytes, d'histiocytes, d'éosinophiles, de plasmocytes et de fibroblastes. Les gènes des chaînes lourdes Ig sont réarrangés dans un grand nombre de cellules RS, ce qui suggère que ces cellules sont d'origine B. Dans 50 p. 100 des cas, le génome du EBV est détecté dans les cellules RS qui expriment aussi des marqueurs de cellules B en forte densité. Cela apporte la preuve que le type maladie de Hodgkin à prédominance lymphocytaire **(B.l.)** correspond à un lymphome B. Néanmoins, les cellules HD ou RS montrent un phénotype de cellules T activées, alors que d'autres expriment des antigènes typiques de cellules dendritiques tels que CD83 ou p55. Les cellules RS expriment aussi toutes les molécules impliquées dans la présentation antigénique : CMH de classes 1 et II, molécules de co-stimulation CD80 et CD86 ainsi que les molécules d'adhésion CD54 et CD58. L'interaction de CD30 avec CD30L, exprimée par les lymphocytes T, les monocytes et les macrophages, induit la sécrétion de cytokines par les cellules RS. L'IL-5 est responsable de l'infiltration éosinophile, tandis que l'IL-1, IL-6 et l'IL-9 agissent comme facteurs de croissance autocrines et paracrines. La fibrose typique est due à l'IL-1 et au TGF-p.

B. Classification histologique

Le type scléronodulaire, la forme la plus fréquente de la maladie de Hodgkin, est caractérisé par des nodules limités par des zones sclérosées et a un pronostic favorable. La forme à prédominance lymphocytaire possède peu de cellules RS et représente vraisemblablement un lymphome B de croissance lente et de pronostic favorable. La forme avec déplétion lymphocytaire, moins fréquente que les autres, montre une morphologie similaire à celle du lymphome anaplasique à grandes cellules mais ne possède pas la translocation t (2; 5).

Toutes les autres formes histologiques sont classées dans le type cellulaire mixte.

C. Symptômes

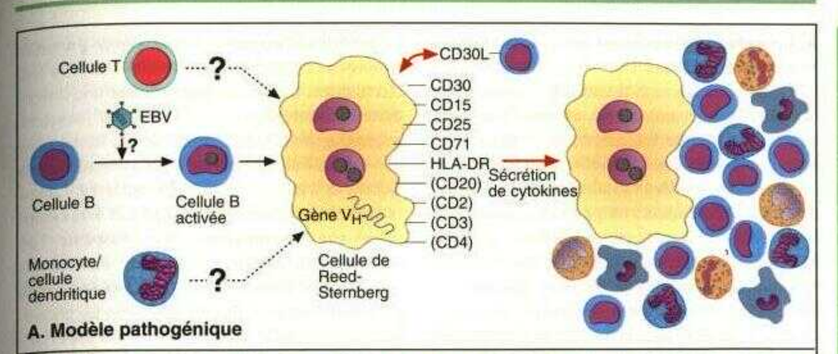
Les adénopathies indolores sont typiques de la maladie. Chez 10p. 100 des patients, des poussées fébriles récurrentes, des sueurs nocturnes et une perte de poids (symptômes B) représentent les symptômes initiaux. Dans les stades avancés la maladie de Hodgkin atteint des organes non lymphoi'des tels que le foie, la moelle osseuse, les os ainsi que les poumons et la peau.

D. Biologie

La maladie de Hodgkin est accompagnée de signes d'inflammation typiques : vitesse de sédimentation (VS) élevée, anémie, ferritinémie basse, α_2-globulines élevées, taux de cuivre élevé. Une neutrophilie ou une monocytose sont fréquentes ; une éosinophilie est rare mais peut atteindre des valeurs extrêmes. Trente pour cent des patients montrent une lymphopénie. La forme soluble de l'antigène CD30 (sCD30) peut parfois être détectée dans le sérum. Les taux élevés de sCD30 et du récepteur soluble de l'IL-2 (sCD25) sont corrélés au stade de la maladie et à un pronostic défavorable.

E. Traitement

La majorité des patients peuvent actuellement être guéris. Le pronostic varie en fonction de l'extension de la maladie ainsi que des facteurs de mauvais pronostic (par exemple tumeur médiastinale large, atteinte extraganglionnaire, infiltration massive de la rate, VS élevée). Dans les stades précoces et en l'absence de facteur de mauvais pronostic, l'irradiation induit une rémission chez 80 p. 100 des patients. On irradie les ganglions atteints et avoisinants selon, respectivement, les protocoles du «champ de manteau supérieur» ou du «Y retourné» (1.). Une polychimiothérapie est prescrite chez les patients présentant un stade avancé ou des facteurs de mauvais pronostic. En cas de récidive, le traitement associe une polychimiothérapie à forte dose et une greffe de cellules souches autologues. Enfin, on développe des approches thérapeutiques expérimentales, telles que des *anticorps bi-spécifiques* qui mettent les CTL en contact avec les cellules HD $CD30^{+}$ (3.).



A. Modèle pathogénique



Type riche en lymphocytes, environ 12 p.100

Type scléronodulaire, environ 46 p.100

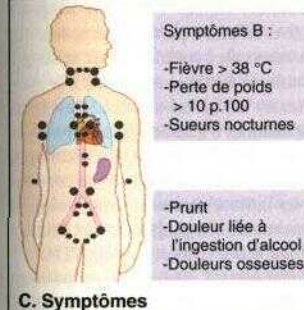


Type cellulaire mixte, environ 31 p.100



Type à déplétion lymphocytaire, environ 10 p.100

B. Classification histologique



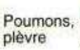
C. Symptômes

Foie



Moelle osseuse/ os

Poumons, plèvre



Peau



Manifestations extraganglionnaires

-Anémie
-Hyperleucocytose
-Thrombocytose
-Éosinophilie

Signes inflammatoires

Sédimentation érythrocytaire ↑

D. Biologie



Champ du manteau supérieur

Y retourné

1. Radiothérapie

- **A**driamycine	- **C**yclophosphamide
- **B**léomycine	- **O**ncovine (vincristine)
- **V**inblastine	- **P**rocarbazine
- **D**acarbazine	- **P**rednisone

Chimiothérapie à forte dose + Autogreffe de cellules souches

2. Polychimiothérapie

CD3 CD30

Cellule T

Anticorps bi-spécifiques

Cellule de Hodgkin

3. Approches thérapeutiques expérimentales

E. Traitement

A. Lymphome/leucémie lymphoblastique des précurseurs T

Les lymphomes lymphoblastiques naissent dans les ganglions et colonisent ensuite la moelle osseuse, alors que les leucémies lymphoblastiques naissent dans la moelle avant d'infiltrer les ganglions. Les deux syndromes étant souvent difficiles à distinguer, on parle de leucémie si les cellules du lymphome représentent plus de 25 p. 100 des cellules de la moelle. Alors que les lymphomes lymphoblastiques T représentent 40 p. 100 des lymphomes de l'enfant, ils représentant 2 p. 100 des lymphomes malins non hodgkimens (LMNH) et 15 p. 100 des leucémies lymphoblastiques aiguës de l'adulte. Ces maladies atteignent surtout les hommes jeunes. Elles se caractérisent par des tumeurs médiastinales croissant rapidement et/ou par une lymphadénopathie périphérique. Sans traitement, la dissémination des cellules malignes est rapidement létale. Les lymphoblastes se développent à partir de thymocytes et possèdent de grands noyaux entoures de peu de cytoplasme. Ils expriment CD7 et CD3 dans le cytoplasme ou à la surface. L'expression d'autres marqueurs T tels que CD2 et CD5 est variable. L'expression de l'enzyme TdT dans le noyau est caractéristique. Cette maladie peut souvent être guérie par une chimiothérapie agressive.

B. Lymphomes T périphériques

1. Parmi les lymphomes malins non hodgkiniens, la *leucémie lymphoide chronique à cellules T* ou *LLC-T* est très rare. Les cellules possèdent des noyaux avec un contour irrégulier, des nucléoles proéminents et un cytoplasme large qui les font ressembler aux pro-lymphocytes. Les lymphocytes infiltrent la moelle osseuse, la rate, le foie, les ganglions, mais aussi la peau et les muqueuses. Le sang contient souvent plus de 100000 leucocytes/mm^3. Les cellules malignes expriment les marqueurs T CD2, CD3, CD5, CD7 et souvent CD4 (65 p. 100), parfois aussi simultanément CD4 et CD8 (21 p. 100). Une inversion au sein du chromosome 14 (qll;q32) est détectée dans 75 p. 100 des cas ; des trisomies 8 ont également été décrites. Le pronostic est nettement moins favorable que celui des LLC de type B.

2. La leucémie de type *LGL (large granular lymphocyte)* est dérivée de cellules CD8$^+$ ou NK circulantes. On trouve typiquement une leucocytose modérée (jusqu'à 20 000/mm^3) souvent accompagnée d'une neutropénie. La forme dérivée des cellules T est souvent associée à une anémie et à une splénomégalie modérée. L'évolution est relativement bénigne et les symptômes sont en général dus à la cytopéme. Les cellules tumorales montrent un noyau grand/ovalaire excentré et un cytoplasme bleu pâle avec des granules azurophiles. Le phénotype de la forme T est CD3$^+$, CD8$^+$, CD16+, TCR$\alpha\beta^+$, conforme au CTL. Le type NK est CD3-, TCR$\alpha\beta^-$, CD56-, CD16$^+$ et CD8$^{+/-}$.

3. Les cellules T CD4 périphériques épidermotropes peuvent donner naissance aux lymphomes cutanés *(mycosisfongoïdes)* ou la forme correspondante généralisée, le *syndrome de Sézary.* Les patients se plaignent initialement d'eczémas prurigineux qui se transforment plus tard en plaques ou en nodules cutanés. Les patients avec un syndrome de Sézary présentent une *érythrodermie diffuse* («homme rouge») accompagnée d'un prurit parfois insupportable. Les cellules tumorales circulent dans le sang : dans le mycosis en faible quantité, dans le syndrome de Sézary en grand nombre. Des lymphomes anaplasiques à grandes cellules peuvent se développer ultérieurement. L'histologie montre de petits lymphocytes au noyau cérébriforme dans les infiltrais cutanés, dans le sang et dans la paracorticale des ganglions. Les cellules expriment CD2, CD3, CD5 et souvent CD4.

4. Les *lymphomes T périphériques* peuvent dériver de cellules T à divers stades de différenciation. Ces maladies représentent environ 10 p. 100 des LMNH. Le groupe est hétérogène et provisoire. Les noyaux sont délimités de façon irregulière et leur taille varie fortement. L'expression des marqueurs T est variable. La plupart des cellules exprime CD4. Dans certains cas, on trouve un grand nombre de cellules épithéloïdes *(lymphome de Lennert ou lymphome lympho-épithéloïde).* Le lymphome $\gamma\delta$ hépatosplénique montre une forte infiltration du foie et **de** la rate.

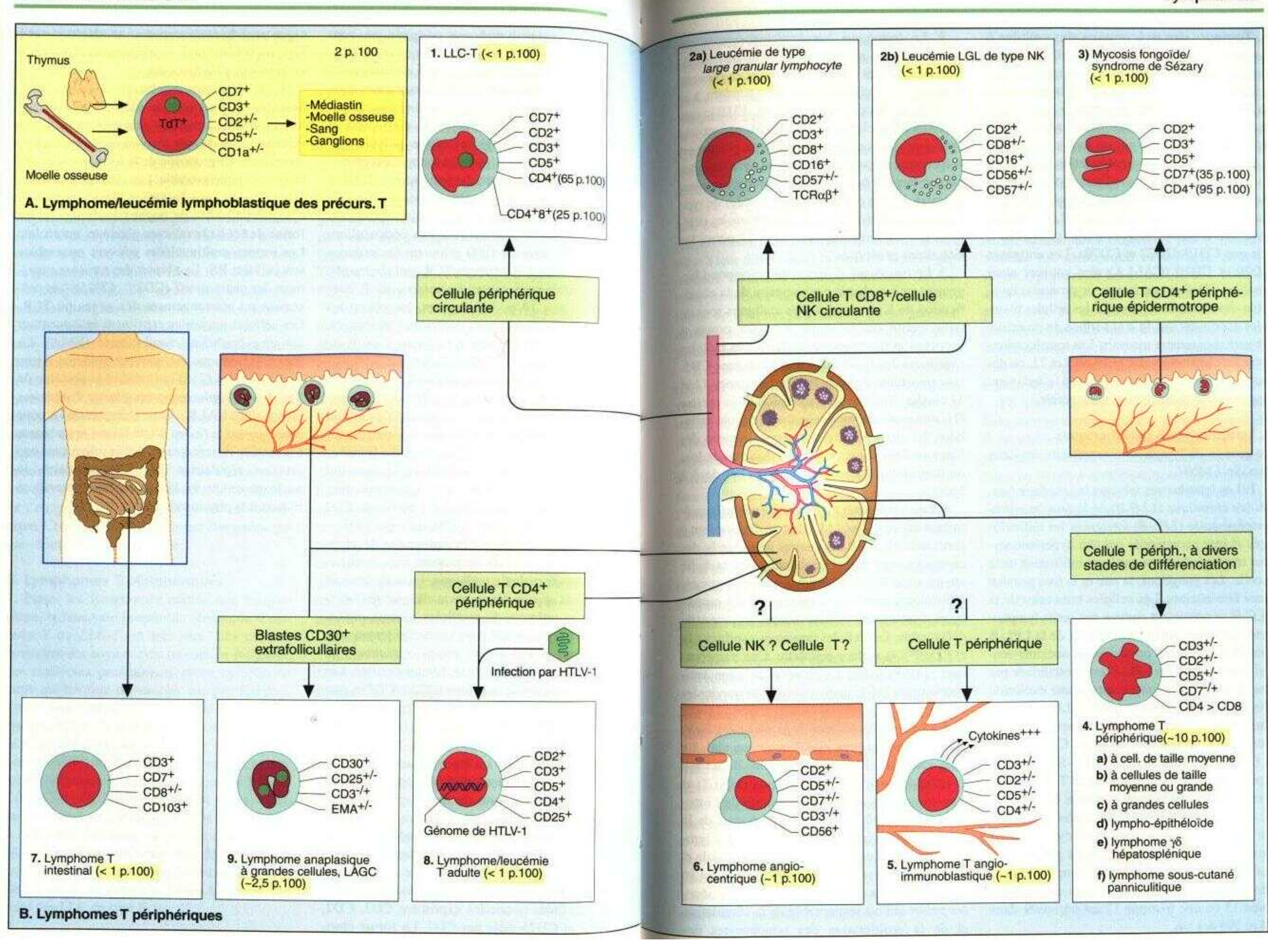
5. Les autres lymphomes périphériques sont responsables de syndromes cliniques bien définis et sont discutés séparément. Le *lymphome T yneio-immunoblastique* se manifeste sous forme d'une lymphadénopathie généralisée accompagnée de fièvre, de perte de poids, d'érythème et d'une hypergammaglobulinémie polyclonale. On l'appelle aussi lymphadénopathie angio-immunoblastique avec dysprotéinémie (LAID). L'architecture des ganglions est détruite, les sinus sont élargis et les infiltrations pénètrent dans la capsule et le tissu adipeux périganglionnaire. Des amas de CFD entourent des veinules proliférantes. Les gènes du TCR sont réarrangés. Les cellules expriment des marqueurs T, dont CD4. Dans 10 p. 100 des cas, les gènes des chaînes lourdes Ig sont également rearrangés. Une transformation en lymphome T ou B de haute malignité est parfois observée.

6. Les *lymphomes angiocentriques* sont probablement dérivés des cellules NK ou T et atteignent le nez, le palais et la peau. L'évolution peut être bénigne ou agressive. La maladie est caractérisée par des infiltrats de petits lymphocytes et de cellules lymphoïdes atypiques qui provoquent une sténose des vaisseaux avec nécrose ischémique. Les cellules expriment CD2 et souvent CD7, CD5 et CD56 mais pas CD3.

7. Les *lymphomes T intestinaux* se développent en général chez des patients avec des antécédents de maladie coeliaque. La maladie était autrefois appelée *histiocytose maligne de l'intestin.* On retrouve de multiples ulcères malins dans le jéjunum qui provoquent facilement une perforation. Les foyers malins contiennent un mélange de cellules de différentes tailles. Les cellules anormales expriment CD3, CD7 et parfois CD8. Elles expriment également le marqueur CD 103 typique des cellules T des muqueuses.

8. Le *îymphome* ou *leucémie adulte T* est lié au virus HTLV1 et observé au Japon et dans les petites Antilles, mais de façon sporadique en Europe. L'évolution est en général aiguë, avec hyperleucocytose, hépatosplénomégalie, hypercalcémie et lésions ostéolytiques. La survie moyenne est de moins d'un an. Le sang contient des cellules avec des noyaux en forme de trèfle. Les cellules tumorales expriment CD3, CD2, CD4 et CD25 mais pas CD7. La forme chronique avec hyperleucocytose modérée et sans hépatosplénomégalie ou lésions ostéolytiques a un pronostic plus favorable.

9. Le *lymphome anaplasique à grandes cellules* (LAGC) est issu de blastes extrafolliculaires $CD30^{+}$. La maladie peut évoluer en forme systémique ou cutanée mais aussi comme cancer secondaire. Le pronostic de la forme cutanée est largement plus favorable. Les cellules tumorales se présentent sous forme de blastes riches en cytoplasme, dotés de noyaux multiples ou en forme de fer à cheval avec plusieurs nucléoles. Les formes multinucléées peuvent ressembler aux cellules RS. La plupart des tumeurs expriment des marqueurs T ($CD3^{+/-}$, $CD25^{+/-}$) et présentent un réarrangement des gènes du TCR. Les cellules tumorales expriment également un antigène épithélial membranaire (EMA). La forme systémique est souvent associée à une translocation t (2 ; 5) qui produit la protéine de fusion *nucleophosmine-anaplastic lymphoma kinase* (NPM-ALK). Cette translocation a pour conséquence la fusion d'une kinase appartenant à la famille des récepteurs de l'insuline avec une protéine régulatrice du cycle cellulaire, la nucléophosmine. La kinase modifiée jouerait un rôle dans la physiopathologie.



Thymus
2 p. 100
CD7+
CD3+
CD2+/-
CD5+/-
CD1a+/-
TdT+
-Médiastin
-Moelle osseuse
-Sang
-Ganglions
Moelle osseuse
A. Lymphome/leucémie lymphoblastique des précurs. T
1. LLC-T (< 1 p.100)
CD7+
CD2+
CD3+
CD5+
CD4+(65 p.100)
CD4+8+(25 p.100)
Cellule périphérique circulante
2a) Leucémie de type large granular lymphocyte (< 1 p.100)
CD2+
CD3+
CD8+
CD16+
CD57+/-
TCRαβ+
2b) Leucémie LGL de type NK (< 1 p.100)
CD2+
CD8+/-
CD16+
CD56+/-
CD57+/-
3) Mycosis fongoïde/ syndrome de Sézary (< 1 p.100)
CD2+
CD3+
CD5+
CD7+(35 p.100)
CD4+(95 p.100)
Cellule T CD8+/cellule NK circulante
Cellule T CD4+ périphérique épidermotrope
Cellule T périph., à divers stades de différenciation
Cellule T CD4+ périphérique
Blastes CD30+ extrafolliculaires
Infection par HTLV-1
?
Cellule NK ? Cellule T ?
?
Cellule T périphérique
CD3+/-
CD2+/-
CD5+/-
CD7-/+
CD4 > CD8
4. Lymphome T périphérique(~10 p.100)
a) à cell. de taille moyenne
b) à cellules de taille moyenne ou grande
c) à grandes cellules
d) lympho-épithéloïde
e) lymphome γδ hépatosplénique
f) lymphome sous-cutané panniculitique
CD3+
CD7+
CD8+/-
CD103+
7. Lymphome T intestinal (< 1 p.100)
CD30+
CD25+/-
CD3-/+
EMA+/-
9. Lymphome anaplasique à grandes cellules, LAGC (~2,5 p.100)
CD2+
CD3+
CD5+
CD4+
CD25+
Génome de HTLV-1
8. Lymphome/leucémie T adulte (< 1 p.100)
CD2+
CD5+/-
CD7+/-
CD3-/+
CD56+
6. Lymphome angio-centrique (~1 p.100)
Cytokines+++
CD3+/-
CD2+/-
CD5+/-
CD4+/-
5. Lymphome T angio-immunoblastique (~1 p.100)
B. Lymphomes T périphériques

A. Tumeurs des précurseurs des cellules B

Les tumeurs des précurseurs des cellules B peuvent se présenter sous la forme d'une leucémie lymphoblastique aigué avec infiltration de la moelle osseuse et formule sanguine leucémique, mais aussi sous la forme d'une adénopathie, infiltration cutanée ou osseuse sans infiltration de la moelle. Cette dernière présentation clinique est souvent trouvée chez les enfants et peut être suivie par une dissémination leucémique avec infiltration tardive de la moelle. Les cellules tumorales expriment des marqueurs de cellules B tels que CD 19, CD22 et CD79a. Les antigènes CD20 et CD10 (CALLA) sont souvent aussi positifs ; CD10 est un facteur de pronostic favorable chez les enfants. Lorsque les cellules tumorales expriment des Ig à la surface, le pronostic est particulièrement mauvais. Les translocations entre les chromosomes 1 et 19 ou 9 et 22, ou des mutations au sein du chromosome 1 Iq indiquent également un pronostic très défavorable.

B. Lymphomes B périphériques

Ce groupe de lymphomes représente les deux tiers des LMNH.

1. Les lymphomes tels que la *leucémie lymphoïde chronique (LLC-B)* ou la *leucémie prolymphocylaire (LPL-B)* atteignent les individus âgés et sont caractérisés par une hyperleucocytose très importante et une forte infiltration de la moelle. Les ganglions, la rate et le foie peuvent aussi être atteints. Les cellules tumorales de la LLC-B se présentent comme des petits lymphocytes au noyau rond. Les cellules de la LPL-B sont plus grandes et possèdent un nucléole central proéminent. La LPL-B est caractérisée par une splénomégalie importante et une évolution clinique agressive, alors que la LLC-B montre une évolution lente et relativement bénigne. Outre les marqueurs B classiques CD 19, CD20 et CD22, les cellules d'une LLC-B expriment typiquement CD23 et le marqueur T CD5 ; l'expression des Ig de surface est faible. Le diagnostic de la LLC-B se fait par un frottis sanguin ou par une étude phénotypique au cytomètre de flux. A l'analyse histologique du ganglion, la maladie se présente comme un lymphome lymphocytaire. Une délétion au sein du chromosome 13 ou une trisomie 12 est retrouvée dans 30 p. 100 des cas.

2. Le *lymphome lymphoplasmocytaire,* ou *immunocytome,* est caractérisé par de petites cellules lymphoïdes qui se différencient en plasmocytes. La majorité des cas correspondent à la maladie de Waldenstrom *(voir* p. 131B); une protéine monoclonale de type IgM est souvent retrouvée. Les cellules tumorales se présentent soit comme de petits lymphocytes avec un cytoplasme large et basophile, soit comme des plasmocytes. Les *Ig cytoplasmiques (cyt-Ig)* de type IgM sont caractéristiques. Mentionnons les délétions des chromosomes 11, 13 et 17 parmi les altérations génétiques.

3. Le *lymphome du manteau* correspond largement au lymphome centrocytaire de la classification de Kiel : les cellules malignes sont de taille petite ou moyenne avec un noyau à encoches et des grands nucléoles. Les cellules expriment des Ig de surface et l'antigène CD5. Une translocation entre les chromosomes 11 et 14 conduit à une hyper-expression de la *cycline D],* une protéine impliquée dans le cycle cellulaire. La maladie atteint majoritairement des hommes âgés et est en général disséminée lors du diagnostic. La survie moyenne est de 3 à 5 ans.

4. Les *lymphomes du centre germinatif représentent* un quart des LMNH et se développent à partir des cellules B des centres germinatifs, des centrocytes et des centroblastes. La maladie atteint aussi bien les hommes que les femmes. L'histologie retrouve une dominance des centrocytes. Une atteinte diffuse indique un pronostic défavorable. Les cellules tumorales expriment Ig et $CD10^{+}$ à la surface cellulaire. Une translocation (14;18) induit l'activation du gène anti-apoptotique *bcl-2,* responsable de la survie des centrocytes.

5. Parmi les *lymphomes de la wne marginale,* on distingue un type nodal et *extranodal.* Le type nodal (a) est dérivé de cellules B du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) et représente 50 p. 100 des lymphomes de l'estomac, environ 40 p. 100 des lymphomes de la cavité orbitaire ainsi que la majorité des lymphomes des poumons et des glandes thyroïde et salivaires. Les lymphomes de l'estomac sont en général associés à une infection par *Helicobacter pylori* qui est responsable de la stimulation **et de la** prolifération **des** lymphocytes des

Pathologies

muqueuses. Une thérapie antibactérienne peut induire une rémission du lymphome. Le *lymphome de la wne marginale nodale* (b) est dérivé de cellules B monocytoïdes des zones marginales ganglionnaires ; l'incidence est augmentée dans le syndrome de Sjdgren *(voir* 179). L'évolution est relativement bénigne. Le phénotype immunologique des cellules ressemble à celui du type extranodal.

6. Le *lymphome de la wne marginale de la rate* est dérivé de petites cellules B mémoires nui subiraient une transformation dans la rate suite à leur différenciation dans les centres germinatifs. La moelle osseuse est infiltrée. Les cellules tumorales circulent dans le sang sous forme de lymphocytes villeux. La progression clinique est très lente. Une splénectomie peut induire des rémissions de longue durée.

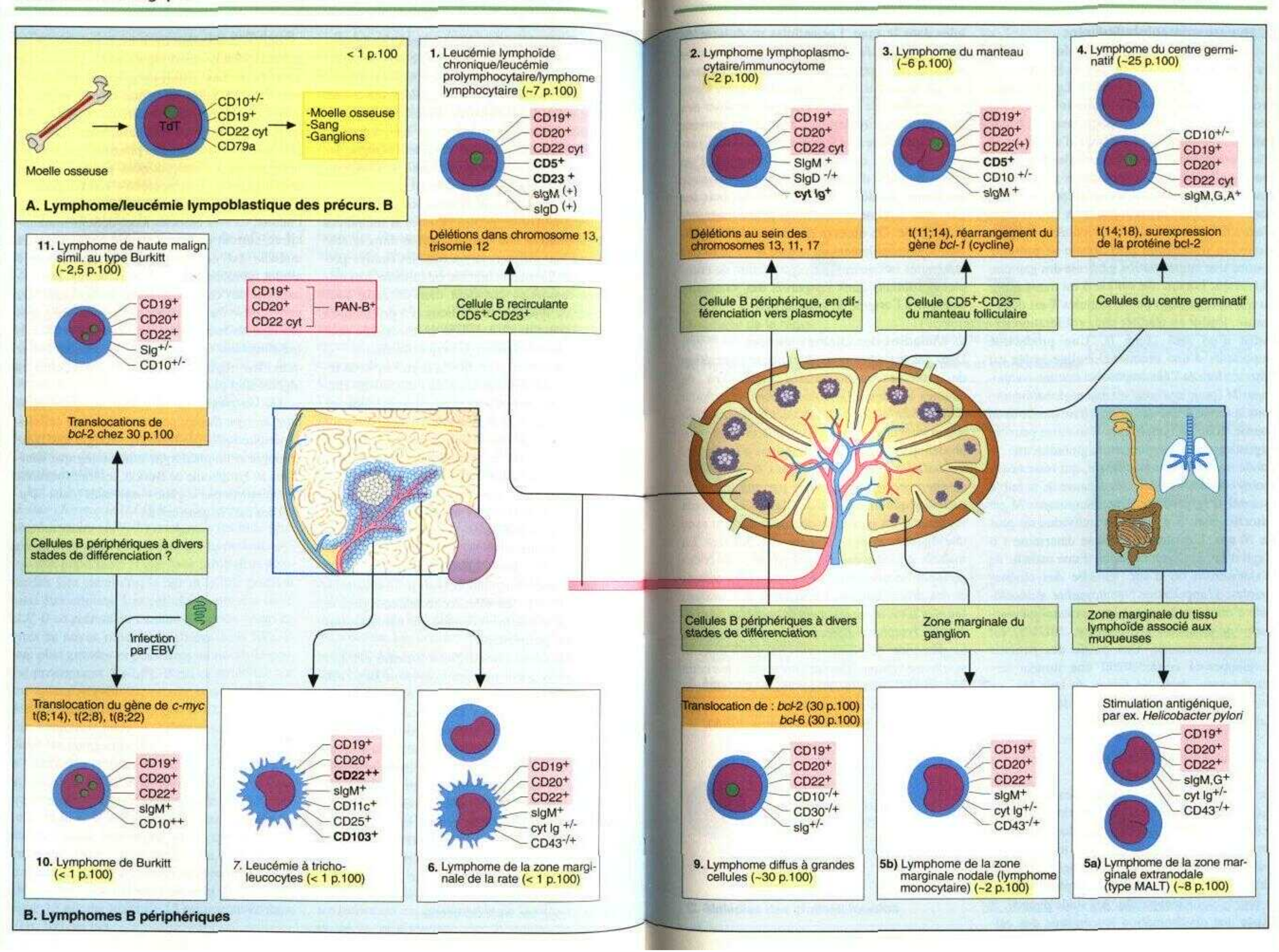
7. La *leucémie à tricholeucocytes* est caractérisée par des cellules avec un cytoplasme chevelu et un noyau ovalaire. La maladie se manifeste par une splénomégalie et une pancytopénie. La moelle osseuse montre une fibrose importante mais les ganglions sont rarement atteints. Les cellules B expriment de l'Ig de surface et CD22 en forte densité. L'expression de l'antigène CD103 est typique. La thérapie avec des analogues des bases puriques ou l'interféron est très efficace.

La classification CLEAR inclut le plasmocytome ou myélome multiple (voir p. 133) dans les lymphomes B ; en effet, cette maladie peut se présenter initialement comme une tumeur solide d'un tissu lymphatique.

9. Les *lymphomes diffus à grandes cellules* sont relativement fréquents (environ 30 p. 100 des LMNH) et atteignent aussi les enfants. Ils sont issus de cellules B périphériques à des stades différents de différenciation. Ces lymphomes sont très agressifs mais peuvent en principe être guéris par une chimiothérapie agressive. Les manifestations extra-ganglionnaires sont fréquentes; elles concernent l'estomac, le système nerveux central, les os, les reins et les testicules. Dans 30 p. 100 des cas, on retrouve une translocation du gène *bcl-î* ou du gène *bcl-6* qui code une protéine inhibitrice de la transcription. Des translocations impliquant le gène *c-myc* ont aussi été décrites.

10. Le *lymphome de Burkitt* est dérivé de lymphocytes B immortalisés par le génome du virus EBV. Les cellules malignes sont monomorphes, de taille moyenne et possèdent un grand noyau avec de nombreux nucléoles. Le cytoplasme est fortement basophile. L'infiltration par des macrophages phagocytant des cellules tumorales apoptotiques produit l'image histologique d'un «ciel étoile». Les lymphomes de Burkitt atteignent souvent les enfants. Chez l'adulte, ils sont associés à des déficits immunitaires, surtout dus à l'infection par le VIH. La maladie est endémique en Afrique où elle atteint typiquement les os maxillaires. Dans la majorité des cas, il existe une translocation du gène *c-myc* du chromosome 8 près des gènes des chaînes lourdes sur le chromosome 14. Les translocations t (2 ; 8) et t (8 ; 22) plaçant *c-myc* dans les régions génomiques des chaînes légères sont plus rares.

11. Un *lymphome de haute malignité similaire au type Burkitt* peut être dérivé de cellules B périphériques proliférantes. Maigre une morphologie et un phénotype immunologique similaires au lymphome de Burkitt, les translocations n'impliquent pas le gène *c-myc* mais (dans 30 p. 100 des cas) le gène *bcl-2.*



A. Lymphome/leucémie lympoblastique des précurs. B

B. Lymphomes B périphériques

A. Hypergammaglobulinémies monoclonales et polyclonales

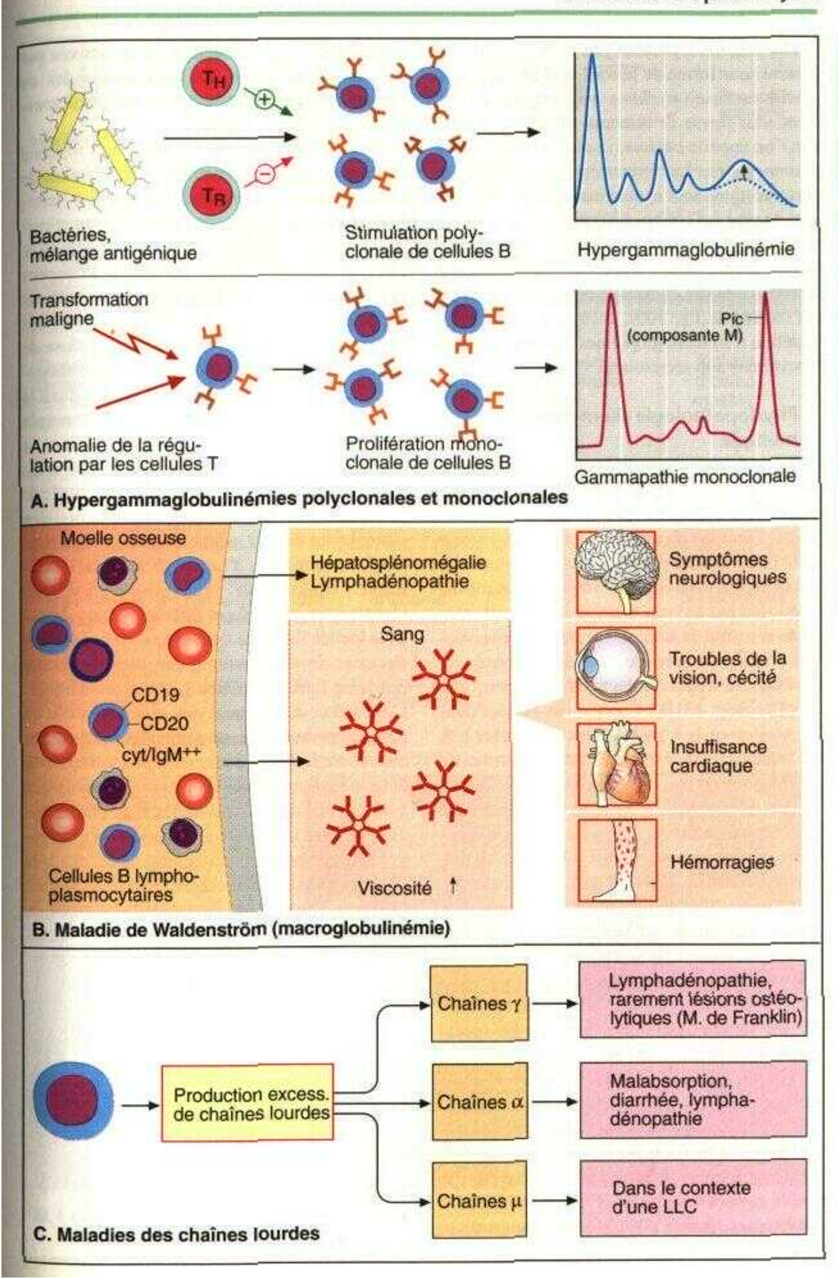
La production des anticorps par les lymphocytes B est régulée par les cellules T. Les anticorps protègent l'organisme contre des infections par des bactéries, des virus ou des parasites. Chaque pathogène présentant un mélange d'antigènes, la *stimulation antigénique* des cellules B est *toujours polyclonale.* Chaque clone produit des anticorps spécifiques d'un antigène. Les anticorps produits appartiennent à différentes classes d'Ig. Lors d'une électrophorèse des protéines, la stimulation polyclonale se présente comme une augmentation générale des gammaglobulines. Lorsqu'une cellule B est transformée ou que la régulation par les cellules T est défectueuse, il peut en résulter une prolifération illimitée d'un seul clone B. Une production importante d'une immunoglobuline isolée est détectée lors de l'électrophorèse comme *composante M* (pour *myélome* ou *macroglobulinémie)* sous la forme d'une déviation à base étroite de la courbe. Tous les lymphomes B matures peuvent engendrer une hypergammaglobulinémie à bande homogène monoclonale, qui reste néanmoins souvent non détectée à cause de la faible quantité d'Ig produite. Une composante M est détectée chez 3p. 100 des individus de plus de 70 ans. L'évolution clinique détermine s'il s'agit d'un myélome multiple, d'une maladie de Waldenstrôm ou d'une maladie des chaînes lourdes. L'appellation *gammapathie monoclonale d'étiologie inconnue (monoclonal gammopathy of unknown significance,* MGUS) est donc recommandée. Une partie des patients développeront certainement une tumeur des plasmocytes; mais, en raison de leur âge, un grand nombre de patients peuvent décéder avant l'apparition clinique de la maladie.

B. Maladie de Waldenstrôm (macroglobulinémie)

La macroglobulinémie atteint des personnes âgées. Elle est due à une prolifération de petites cellules lymphoplasmocytaires, dont certaines correspondent à des plasmocytes matures. Ces cellules infiltrent d'abord la moelle osseuse. Plus tard, on observe une hépatosplénomégalie et une lymphadénopathie. Au stade avancé, **il existe une dissémination leucémique des cellules** dans le sang. Les cellules produisent di grandes quantités de molécules IgM monocio nales qui peuvent augmenter la viscosité du sanj en raison de leur structure pentamérique. Cetti augmentation de la viscosité peut entraîner de troubles de la circulation. Ces troubles peuven être responsables de troubles de la vision jus qu'à la cécité, de crises d'épilepsie ou d'ui coma, ou enfin d'une ischémie ou insuffisanci cardiaque. Le dépôt des protéines M dans le; gaines de myéline des neurones peut donner uni polynévrite. On observe également des saignements, principalement au niveau de la peau de extrémités inférieures. La précipitation de complexes immuns dans les parois des vaisseau; peut être à l'origine de vascularites.

C. Maladies des chaînes lourdes

Dans ces maladies rares, il existe une sécrétio] de protéines monoclonales composées di chaînes lourdes d'Ig isolées. Dans la *maladii des chaînes lourdes y,* les molécules en questioı appartiennent au type IgG. On observe une lymphadénopathie et parfois des lésions d'ostéolyse La *maladie des chaînes lourdes a (lymphomi méditerranéen)* se manifeste par une sécrétiol pathologique intestinale de l'IgA. Les patient; souffrent d'un syndrome de malabsorption avei une diarrhée et des douleurs abdominales. L; maladie peut être compliquée par un iléus et de: perforations intestinales. Elle atteint des enfant; et des jeunes adultes. La *maladie des chaîne. lourdes μ* est observée dans le contexte de syndromes lymphoprolifératifs tels que la LLC-B La détection de plasmocytes vacuoles dans 1. moelle est typique. Les patients atteints par cetti forme produisent souvent aussi des chaîne; légères qui sont détectées dans l'urine commi les protéines de Bence-Jones (voir p. 133A).



A. Hypergammaglobulinémies polyclonales et monoclonales

B. Maladie de Waldenström (macroglobulinémie)

C. Maladies des chaînes lourdes

Les tumeurs à plasmocytes se manifestent en général sous forme de lésions disséminées de la moelle osseuse *(myélome multiple)* mais rarement sous forme de tumeurs solides localisées que l'on appelle *plasmocytomes* ou *lymphomes plasmocytaires.* Les termes myélome multiple et plasmocytome sont synonymes. Les 1g sécrétées sont de type IgG (60 p. 100) ou IgA (20 p. 100), rarement IgD (1-2 p. 100). Les plasmocytomes de type Bence-Jones (15-20 p. 100 des cas) ne sécrètent que des chaînes légères ; dans de rares cas (moins de 1 p. 100), aucune synthèse et/ou sécrétion d'immunoglobulines n'a lieu (plasmomocytomes non sécrétoires).

A. Physiopathologie du myélome multiple

L'IL-6 est un facteur de croissance important pour les plasmocytes. Les cellules de myélome peuvent produire de l'IL-6 de façon autocrine, mais la cytokine ou une molécule similaire peut aussi être produite par les cellules stromales de la moelle. Certains résultats suggèrent un rôle de l'infection par le virus HHV-8, également associé au sarcome de Kaposi. La protéine monoclonale étant produite en grande quantité, un syndrome d'hyperviscosité du sang peut être décrit *(voir p.* 131B). C'est le cas surtout dans les myélomes IgA puisque les molécules IgA ont tendance à polymériser par formation de ponts disulfure. Des chaînes légères sont sécrétées par 40 p. 100 des myélomes de type IgG et IgA et représentent les seules molécules synthétisées par les *plasmocytomes de Bence-Jones.* Les protéines de Bence-Jones sont éliminées dans l'urine. Elles s'accumulent dans les tubules rénaux sous forme de corpuscules hyalins et peuvent altérer la fonction rénale.

Bien que la concentration des Ig dans le sang des patients atteints de myélome puisse augmenter, les immunoglobulines sont mono-spécifiques et ne contribuent donc pas à la défense immunitaire. Les Ig normales sont en général diminuées (déficit d'anticorps secondaires). Cela est dû à des perturbations multiples des cellules B et T. Des CTL et des cytokines sécrétées par le myélome inhibent l'érythropoïèse dans la moelle et sont responsables d'une anémie. De nombreuses lésions d'ostéolyse typiques de la maladie sont dues à une activité accrue des ostéoclastes. Les ostéoclastes sont activés par l'IL-l(3 et le TNF-a. Le catabolisme des os entraîne un relargage du calcium et une hypercalcémie.

Les lésions d'ostéolyse forment des foyers à différents endroits, particulièrement aux sites de l'hématopoïèse : côtes, sternum, colonne vertébrale, clavicules, crâne, omoplates, bassin et parties proximales du fémur et de l'humérus (B.). Elles apparaissent comme des lésions découpées dans la radiographie (D.). Les patients souffrent de douleurs osseuses et ont fréquemment des fractures pathologiques. Une atteinte diffuse de la colonne vertébrale peut simuler une ostéoporose. Le grand nombre de plasmocytes dans la moelle est caractéristique du myélome multiple (C.). Le pourcentage des plasmocytes dans la moelle est normalement de 5-10 p. 100 mais peut augmenter de façon considérable lors d'une infection. Une augmentation du nombre des plasmocytes dans la moelle n'est donc significative qu'en présence d'une hypergammaglobulinémie monoclonale. La prolifération des plasmocytes est souvent diffuse et donc détectable lors de l'analyse cytologique de la ponction sternale; le diagnostic d'une atteinte focale nécessite l'analyse histologique d'une biopsie. L'apparence des plasmocytes varie fortement en fonction de leur stade de maturation ou de différenciation. Les plasmocytomes peu différenciés présentent l'apparence de plasmoblastes larges avec des nucléoles. Le traitement du plasmocytome associe les agents alkylants et les corticostéroïdes. Le pronostic de la maladie est mauvais et une chimiothérapie conventionnelle ne la guérit jamais. Chez les jeunes patients, une greffe de moelle allogénique peut être envisagée.

Infection virale ?

Cellule stromale

IL-6-like

Plasmocyte

IL-6 Production autocrine

Immunoglobulines

Cytokines : TNF IL-1 (facteurs activant les ostéoclastes)

Quantités importantes de protéines monoclonales → Viscosité plasmatique (surtout IgA)↑↑ → Syndrome d'hyperviscosité

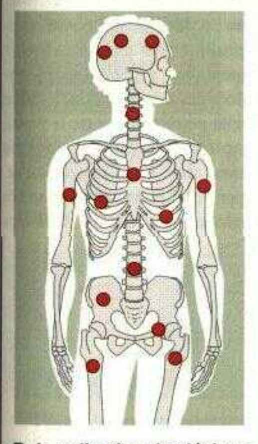
Synthèse anormale de chaînes légères → Chaînes κ/λ dans l'urine (protéinurie de Bence-Jones) → Néphropathie

Suppression de la production d'Ig normale → Déficit en anticorps normaux → Susceptibilité aux infections↑↑

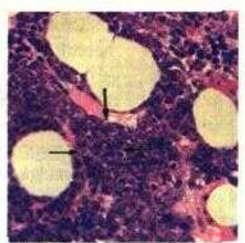
Suppression de l'hématopoïèse → Moelle osseuse → Cytopénies

Activation d'ostéoclastes → Lésions ostéolytiques → Hypercalcémie

A. Physiopathologie du myélome multiple



B. Localisation des lésions ostéolytiques

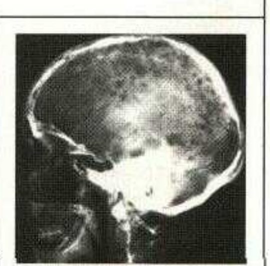


Histologie



Cytologie

C. Analyse de la moelle oss.



«Crâne à tir de plomb»



Lésions ostéolytiques, décalcification

D. Aspect radiologique

A. Physiopathologie moléculaire

Les *cryoglobulines* sont des protéines du sérum qui sont solubles à 37 °C mais précipitent à température plus basse. La base moléculaire de la cryoprécipitation reste incertaine. Des changements dans le contenu en hydrates de carbone pourraient être une cause potentielle.

B. Détection des cryoglobulines

Les prélèvements de sang doivent être effectués à l'aide de seringues préchauffées. Une centrifugation immédiate à 37 °C prévient une précipitation des cryoglobulines avec le culot cellulaire. Le sérum est ensuite récupéré et incubé à 4 °C pendant au moins 72 heures. Les cryoglobubines précipitées sont détectées après centrifugation dans un tube capillaire.

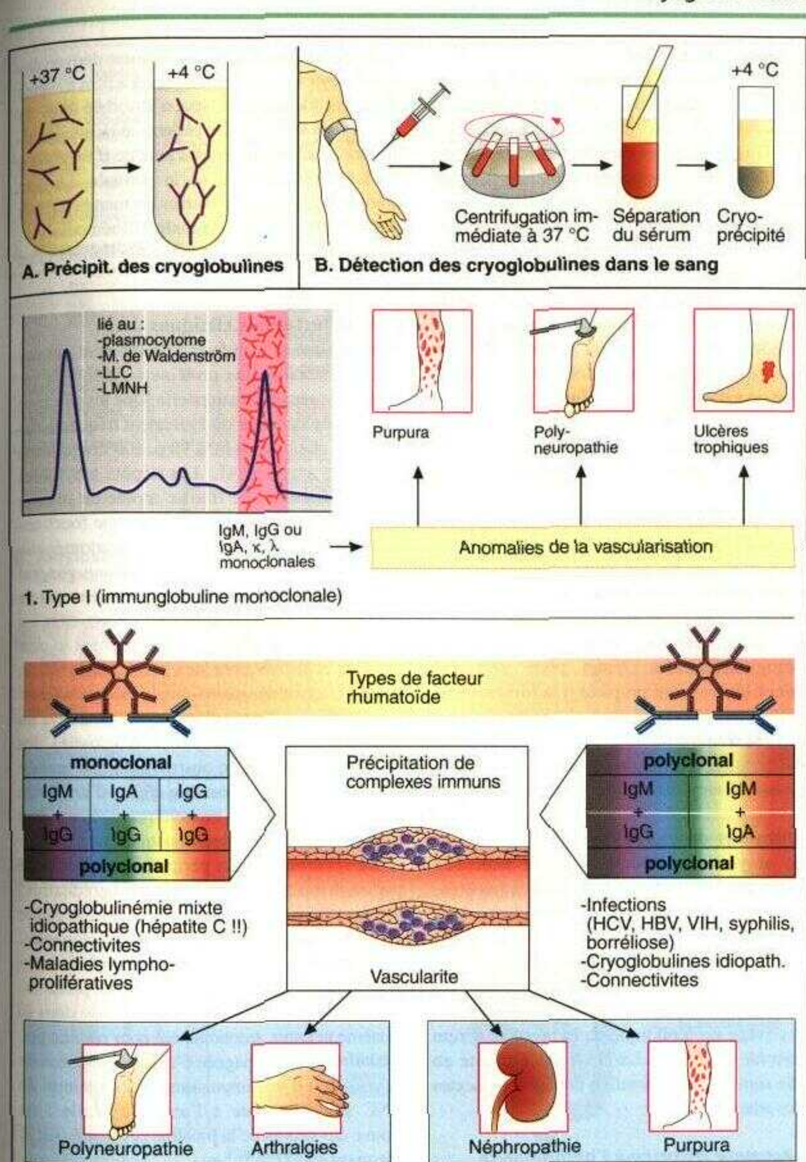
C. Classification et syndromes cliniques

1. Les *cryogîobulinémies de type 1* sont monoclonales et représentent 20 p. 100 des cas. On les observe dans le myélome multiple, la macroglobulinémie de Waldenstrôm, la LLC et les LMNH. À l'exception du myélome multiple (cryoglobulines de type IgG), il s'agit majoritairement d'anticorps de type IgM. Dix pour cent des composantes M dans le myélome multiple et 20 p. 100 des composantes M dans les macrogiobulinémies présentent un phénotype de cryoglobulinémie. Les symptômes sont principalement dus à la diminution voire à l'absence de circulation sanguine dans les capillaires cutanés. La température basse de la surface de la peau fait précipiter les cryoglobulines dans les vaisseaux, provoquant une augmentation de la viscosité du sang jusqu'à l'occlusion. Ce mécanisme induit le syndrome de Raynaud *(voir* p. 176), ainsi que des nécroses des extrémités, une acrocyanose, un purpura vasculaire ainsi que des ulcères polyneuropathiques aux chevilles.

2. Les *cryogîobulinémies de type II* sont composées d'une Ig monoclonale (en général IgM, rarement IgA ou IgG) et d'une Ig polyclonale de type IgG. Quarante pour cent des cryogîobulinémies appartiennent à ce type. La composante monoclonale montre une réactivité vis-à-vis des fragments $F(ab)_2$ des Ig polyclonales (activité de facteur rhumatoïde, *voir* p. 161). Les chaînes légères des Ig monoclonales sont en général de type K. **Dans un** tiers des cas, aucune maladie sous-jacente n'est retrouvée *(cryoglobulinérnie mixte idiopathique).* Dans les autres cas, elle est associée souvent à une hépatite, rarement à une connectivité ou à autre maladie auto-immune et à des maladies lymphoprolifératives.

3. Les *cryogîobulinémies de type II]* sont composées d'Ig polyclonales (en général des IgM) réactives vis-à-vis des molécules IgG et IgA polyclonales *(type mixte polyclonal).* Quarante pour cent des cryogîobulinémies appartiennent à ce type. Les cryogîobulinémies de type III sont associées à diverses infections et maladies auto-immunes mais sont aussi retrouvées comme syndrome primitif.

Dans une cryoglobulinémie mixte, les complexes immuns d'Ig précipitent dans les parois des vaisseaux et provoquent une vascularite. Un purpura vasculaire est donc le symptôme essentiel (saignements en forme de points ou taches aux extrémités inférieures). Dans la région des chevilles, des ulcères peuvent se former. Des polynévrites motrices et sensitives se manifestent sous forme de parésies et dysesthésies. Soixante à 70 p. 100 des patients souffrent d'arthralgies, particulièrement aux mains, aux genoux, aux articulations des pieds et des coudes. Ces douleurs peuvent être accompagnées d'érythèmes ou d'œdèmes mais pas de déformation des articulations. Plus de 50 p. 100 des patients développent une néphropathie. L'histologie montre en général une glomérulonéphrite diffuse proliférative due aux dépôts d'Ig et de complément *(voir* p. 209). Le pronostic des cryogîobulinémies dépend de la maladie sous-jacente. Outre la protection contre le froid, on prescrit des corticostéroïdes et des agents immunosuppresseurs, ainsi que l'interféron a. La cryofiltration permet d'éliminer de grandes quantités de cryoglobulines du sang dans des situations de crise.



C. Classification des cryoglobulinémies

A. Physiopathologie

Dans une multitude de maladies, une substance éosinophile homogène, similaire à l'amidon (amylose = amidon), qui peut être colorée à l'iode, peut se déposer dans les tissus. Les dépôts amyloi'des sont composés de protéines filamenteuses, elles-mêmes composées de fragments peptidiques polymériques (chaîne légère Ig, protéines amyloïdes A, β_2-microglobuline, transthyrétine, protéines (S A_4, cystatine, procalcitonine, peptide a-natriurétique). Les filaments amyloïdes sont organisés de façon antiparallèle et possèdent une conformation de feuillet (3 tordu qui apparaît verte sous lumière polarisée après coloration au rouge Congo. Cinq à 10 p. 100 des dépôts amyloïdes sont composés d'une protéine filamenteuse pentagonale, le sérum amyloïde P (SAP), qui est produite par les hépatocytes.

B. Amylose des chaînes légères (AL)

L'amylose AL primitive non congénitale est caractérisée par des dépôts de filaments formés par des fragments de chaînes légères (protéine de Bence-Jones, *voir* p. 133). Une amylose AL peut accompagner les myélomes multiples et les macroglobulinémies. Vingt pour cent des chaînes légères sont propices à la formation de dépôts amyloïdes ; une sous-classe de chaîne λ (λ_{VI}) est fréquemment impliquée. La protéine SAP produite par les hépatocytes se fixe aux filaments d'amyloïde de façon non spécifique.

C. Amylose amyloïde A (AA)

Une amylose systémique reactive peut être secondaire à des infections chroniques (tuberculose, bronchectasies, ostéomyélite chronique), aux maladies inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn) et aux néoplasies ou à l'abus de drogues. Les filaments sont composés d'amyloïde A qui est produite par clivage protéolytique de la protéine sérum amyloïde A (SAA). La SAA est produite au stade aigu de l'inflammation par les hépatocytes et les macrophages.

D. Amylose associée à l'hémodialyse (AH)

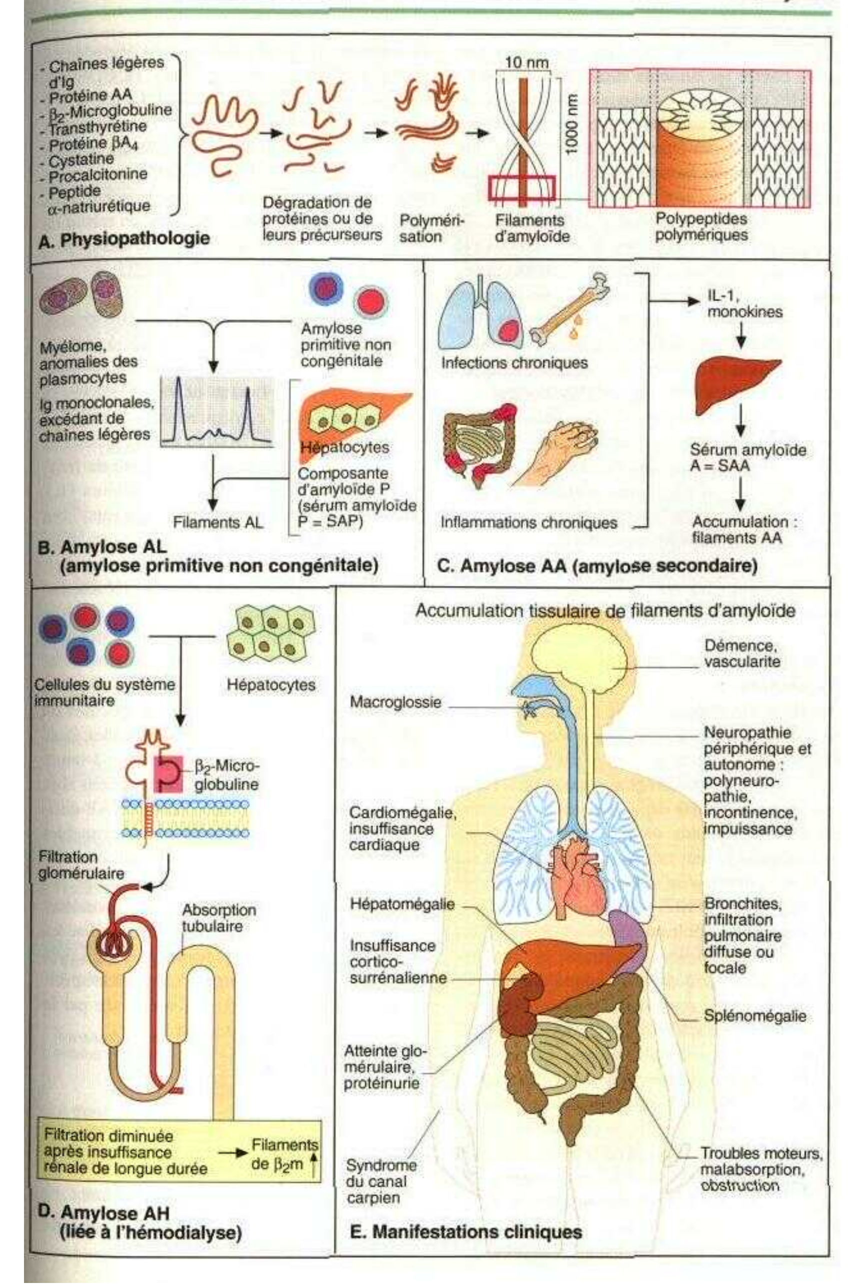
La β_2-microglobuline (β_2m, *voir* p. 46) ressemble à la chaîne légère des immunoglobulines, la substance précurseur de l'amyloïde AL. **La** β_2m circulante est principalement dérivée des lymphocytes et des hépatocytes. La β_2m traverse les filtres glomérulaires et est absorbée dans les tubules, de sorte que les patients avec une insuffisance rénale montrent des taux de β_2m sérique 40 à 60 fois supérieurs à la normale. La (3 m étant trop large pour traverser les membranes de dialyse, elle s'accumule malgré l'hémodialyse. **Les** membranes récentes peuvent éliminer cette molécule.

E. Manifestations cliniques

Une amylose se manifeste fréquemment par des atteintes rénales, une protéinurie, jusqu'à l'insuffisance rénale fonctionnelle. Une insuffisance corticosurrénalienne est également fréquente. Le cœur est atteint chez 80 à 90 p. 100 des patients avec une amylose AL. Les dépôts amyloïdes peuvent induire une fibrose rapide du muscle cardiaque avec insuffisance cardiaque fonctionnelle et arythmie. Malgré une hépatomégalie importante, la fonction du foie est en général normale. La splénomégalie n'a également pas de conséquence fonctionnelle. Des dépôts dans les ligaments du canal carpien compriment le nerf médian et provoquent des paresthésies de la main. L'appareil gastro-intestinal est affecté dans toutes les formes d'amyloses : on trouve un épaississement de la langue (macroglossie), des troubles moteurs avec obstruction, une malabsorption et une diarrhée. Des dépôts d'amyloïde dans l'arbre trachéo-bronchique peuvent être responsables de troubles bronchiques.

Le système nerveux périphérique est affecté par les diverses formes d'amyloses héréditaires; des mutations de la transthyrétine, une protéine fixant la thyroxine et le rétinol, sont fréquentes. La clinique se caractérise par des troubles sensoriels avec des ulcères indolents et des perturbations motrices. Les dépôts d'amyloïde dans le système nerveux autonome ont pour résultat une dyshidrose, accompagnée d'une incontinence de la vessie ou d'une impuissance. Les atteintes du SNC sont restreinte à l'amylose sénile : on trouve des dépôts de la protéine βA_4 codés sur le chromosome 21.

Le diagnostic repose sur la biopsie des organes atteints. Dans les amyloses systémiques, il convient d'effectuer une biopsie du rectum et du tissu adipeux abdominal.



Pathologies

L'existence d'une surveillance immunitaire active contre les tumeurs reste incertaine. Les bactéries et les virus reconnus et attaqués par le système immunitaire sont composés d'une multitude de protéines étrangères. En revanche, les cellules tumorales montrent des altérations minimales par rapport aux cellules normales, telles que des protéines tronquées ou mutées : le nombre d'antigènes «étrangers» potentiels est donc limité à quelques peptides. Plusieurs arguments suggèrent que la surveillance des tumeurs ne fait pas partie des tâches primaires du système immunitaire. Ainsi les patients avec des déficits immuns sévères dus par exemple au SIDA développent-ils un certain nombre de tumeurs liées au virus mais ne montrent aucun changement de l'incidence des tumeurs fréquentes. De plus les souris «nudes» dépourvues de cellules T fonctionnelles meurent d'infections sévères mais pas de tumeurs. Néanmoins, les résultats d'expériences chez l'animal et des premiers essais cliniques laissent espérer que des immunothérapies efficaces contre les tumeurs seront disponibles un jour.

A. Reconnaissance des antigènes tumoraux

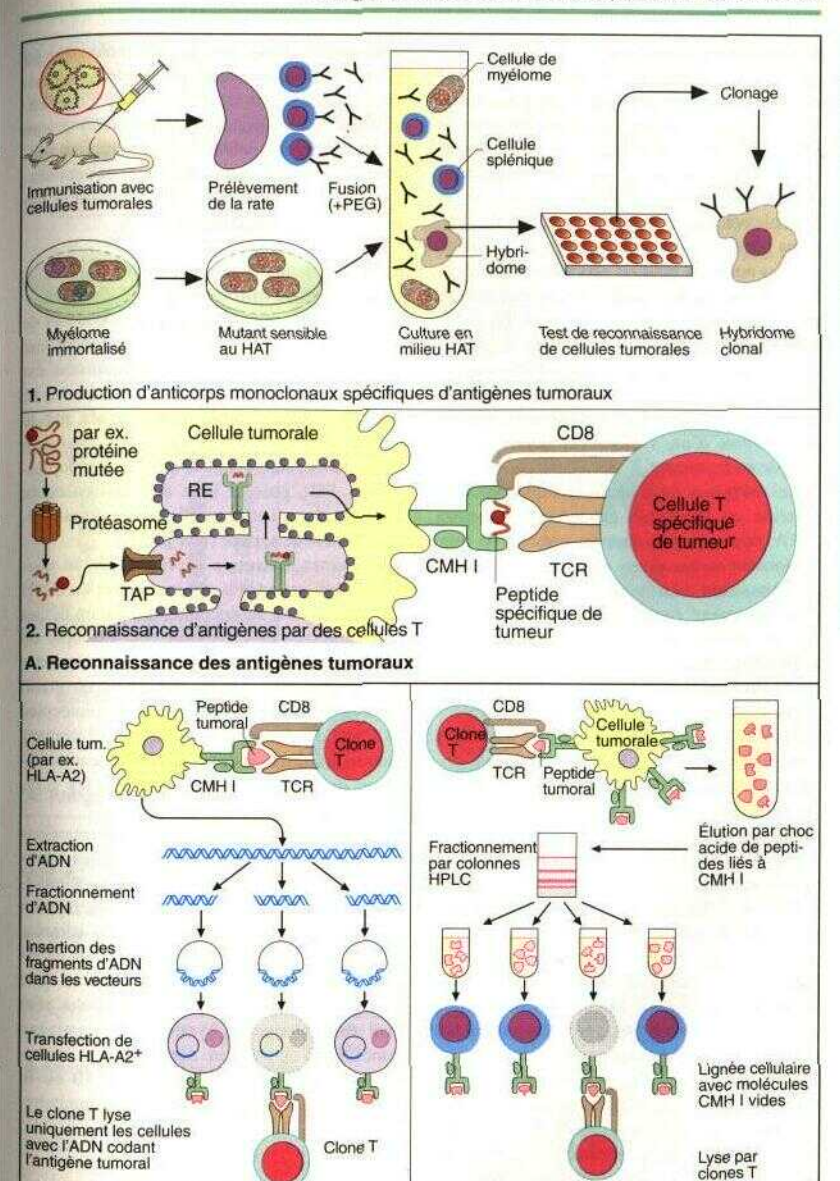
Depuis le développement de la technologie de production des anticorps monoclonaux, il y a environ 20 ans, on essaye de produire des anticorps dirigés contre les cellules tumorales. Dans ce but, on immunise des souris avec des cellules de tumeurs puis on fusionne les cellules immunisées de leur rate avec les cellules d'un *myélome immortalisé* à l'aide du reactif polyéthylène glycol (PEG). Un défaut enzymatique fait mourir les cellules de myélome non fusionnées dans un milieu contenant les reactifs hypoxanthine, aminoptérine et thymidine (HAT) (1.). Les cellules survivant ont hérité de l'immortalité des cellules du myélome et la résistance à l'HAT des cellules de rate. Les cellules fusionnées (ou *hybridomes)* reçoivent également la spécificité de leur anticorps des cellules de rate. Les hybridomes produisant un anticorps spécifique de la tumeur sont clones à l'aide de la technique de *dilution limite* pour obtenir une lignée productrice d'un anticorps monoclonal.

Les cellules T peuvent également reconnaître les **antigènes tumoraux** (2.). **Ces** antigènes, **par** exemple des protéines mutées, sont dégradés au sein de la cellule et présentés aux CTL $CD8^+$ **par** les molécules du CMH de classe I. La réponse T est restreinte par les molécules HLA, c'est-à-dire qu'elle dépend de l'adaptation du peptide tumoral à la molécule HLA présentatrice. En revanche, les cellules tumorales présentent les antigènes avec une faible efficacité en raison de l'absence de molécules co-stimulatrices importantes (voir p. 141).

B. Identification des antigènes tumoraux

Les techniques de clonage *(voir* p. 83A) permettent d'isoler des clones T cytotoxiques vis-à-vis des cellules cibles. Lorsqu'on veut identifier la séquence de l'ADN correspondant à un antigène tumoral, on prépare l'ADN total de la tumeur puis on le divise en un grand nombre de fragments qui sont insérés dans des vecteurs (1.). Les vecteurs contenant les fragments sont ensuite introduits dans des cellules portant les mêmes molécules HLA que la tumeur. Les cellules ayant intégre le fragment d'ADN intéressant présentent l'antigène tumoral à leurs molécules du CMH et sont ainsi reconnues et lysées par le clone T.

Pour identifier le peptide dérivé de l'antigène tumoral, on élue les peptides des molécules du CMH par un choc acide (2.). Les peptides élues sont séparés par une chromatographie à haute pression (HPLC). Les différentes fractions sont ensuite incubées avec des lignées TAP-déficientes *(voir* p. 141). Ces lignées sont incapables de charger leurs molécules du CMH avec des peptides. À la surface cellulaire, les molécules du CMH vides sont instables et se dissocient. L'ajout exogène d'un peptide adapté stabilise les molécules du CMH qui présentent désormais le peptide exogène. S'il s'agit d'un peptide spécifique de la tumeur, la cellule sera lysée par le clone T spécifique de la tumeur.



1. Production d'anticorps monoclonaux spécifiques d'antigènes tumoraux

2. Reconnaissance d'antigènes par des cellules T

A. Reconnaissance des antigènes tumoraux

1. Identification des gènes

2. Identification des peptides

B. Identification des antigènes tumoraux

A. Antigènes tumoraux

Dans le cas idéal, un antigène tumoral est exprimé par la tumeur et non par les cellules normales, afin de pouvoir être reconnu comme étranger par le système immunitaire. En vérité, ces antigènes sont surexprimés dans les tumeurs mais sont également retrouvés dans des cellules normales en faible densité. Par exemple, l'enzyme tyrosinase est produite par tous les mélanocytes normaux mais en plus forte quantité par les cellules d'un mélanome. Le sang des patients atteints de mélanome contient des CTL spécifiques de la tyrosinase qui peuvent reconnaître et tuer les cellules tumorales; les protocoles d'immunothérapie provoquent parfois une dépigmentation de la peau (vitiligo) par ces cellules. L'apparition d'un vitiligo est corrélée à la réponse au traitement.

Les antigènes oncofœtaux tels que l'ct-fœtoprotéine ou l'antigène carcino-embryonnaire (CEA) sont exprimés dans les tumeurs du foie, les gonades et dans divers adénocarcinomes. Ces antigènes sont exprimés fortement pendant le développement fœtal mais faiblement chez l'adulte. On les utilise comme *indicateurs de l'évolution clinique (marqueurs tumoraux)* puisqu'ils circulent dans le sérum sous forme de protéines solubles.

Dans le cas des lymphomes et des leucémies dérivés de cellules B et T, les *déterminants clonaux (idiotypes)* des Ig ou du TCR représentent des antigènes tumoraux uniques, retrouvés dans aucun autre tissu.

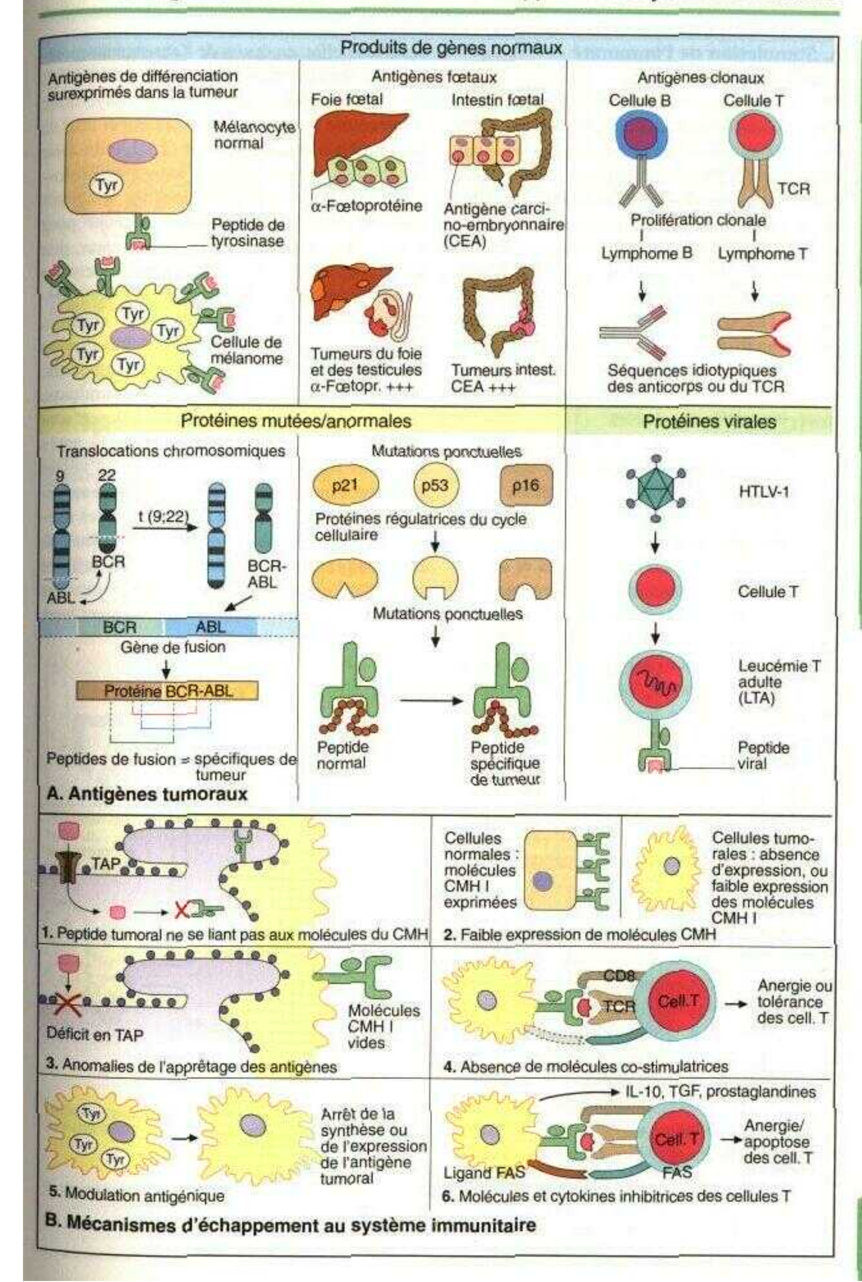
Les protéines mutées dues aux translocations chromosomiques ou aux mutations ponctuelles représentent des antigènes nouveaux *(néo-antigènes)*. Ainsi la translocation BCR-ABL t (9;22), associée à une leucémie myéloide chronique, crée-t-elle une protéine de fusion par jonction des gènes BCR etABL. Les peptides de jonction peuvent représenter de véritables antigènes tumoraux. Les mutations ponctuelles, trouvées fréquemment dans le gène suppresseur de tumeurs p53 et dans d'autres protéines régulatrices du cycle cellulaire, créent également des peptides uniques aux tumeurs. L'adaptation de ces peptides aux molécules HLA est néanmoins la condition pour leur reconnaissance par le système immunitaire. Ainsi bon nombre de peptides spécifiques des tumeurs ne peuvent-ils être présentés aux lymphocytes par les molécules d CMH. En revanche, les vraies protéines étran gères codées par les virus (HTLV1 lié à une lei cémie T, EBV lié au lymphome malin) soi reconnues par le système immunitaire. Ces ant: gènes comportent un grand nombre de peptides **il** est donc probable que certains peuvent se lif **aux** molécules du CMH disponibles.

B. Mécanismes d'échappement au système immunitaire

Plusieurs raisons peuvent être responsables c l'échec de la réponse immunitaire contre ur tumeur. Chaque protéine de l'organisme e dégradée dans le cytosol en peptides de 9 à 1 résidus. Ces peptides sont acheminés par transporteur **TAP** *(transporter associated wh antigen processing)* dans le réticulum endopla mique (RE), puis se lient aux molécules c CMH de classe 1 et sont enfin présentés aux ce Iules T CD8 de surface *(voir* p. 51).

Certaines tumeurs n'expriment aucun pe] tide spécifique adapté aux molécules du CM (1.), alors que d'autres tumeurs avec un défa de l'apprêtage de l'antigène (par exemple ι défaut de TAP) sont incapables de transport les peptides dans le RE (3.). Dans un grai nombre de tumeurs, l'expression des molécul du CMH de classe 1 à la surface est forteme réduite ou absente, de sorte que la reconnai sance des antigènes tumoraux par les C] devient impossible (2.).

À la différence des cellules présentatric d'antigène professionnelles, les cellules tum raies n'expriment pas les molécules co-stimu] triées CD80 et CD86 requises pour l'activât!' des cellules T (4.). En l'absence de co-stimu] tion, la présentation d'un peptide par les mol cules du CMH induit une anergie et u tolérance des cellules T. Certaines cellules pe vent aussi stopper la synthèse d'un antigè tumoral (5.) ou produire des substances imr nosuppressives (6.), telles que l'IL-10 ou TGF-P, pour échapper à la réponse immunitai



Produits de gènes normaux
Antigènes de différenciation surexprimés dans la tumeur
Mélanocyte normal
Tyr
Peptide de tyrosinase
Cellule de mélanome
Antigènes fœtaux
Foie fœtal
Intestin fœtal
α-Fœtoprotéine
Antigène carci-no-embryonnaire (CEA)
Tumeurs du foie et des testicules α-Fœtopr. +++
Tumeurs intest. CEA +++
Antigènes clonaux
Cellule B
Cellule T
TCR
Prolifération clonale
Lymphome B
Lymphome T
Séquences idiotypiques des anticorps ou du TCR
Protéines mutées/anormales
Translocations chromosomiques
9
22
t (9;22)
BCR
ABL
BCR-ABL
Gène de fusion
Protéine BCR-ABL
Peptides de fusion = spécifiques de tumeur
Mutations ponctuelles
p21
p53
p16
Protéines régulatrices du cycle cellulaire
Mutations ponctuelles
Peptide normal
Peptide spécifique de tumeur
Protéines virales
HTLV-1
Cellule T
Leucémie T adulte (LTA)
Peptide viral
A. Antigènes tumoraux
TAP
1. Peptide tumoral ne se liant pas aux molécules du CMH
Cellules normales : molécules CMH I exprimées
Cellules tumorales : absence d'expression, ou faible expression des molécules CMH I
2. Faible expression de molécules CMH
Déficit en TAP
Molécules CMH I vides
3. Anomalies de l'apprêtage des antigènes
CD8
TCR
Cell.T
Anergie ou tolérance des cell. T
4. Absence de molécules co-stimulatrices
Arrêt de la synthèse ou de l'expression de l'antigène tumoral
5. Modulation antigénique
IL-10, TGF, prostaglandines
Cell. T
Anergie/ apoptose des cell. T
Ligand FAS
FAS
6. Molécules et cytokines inhibitrices des cellules T
B. Mécanismes d'échappement au système immunitaire

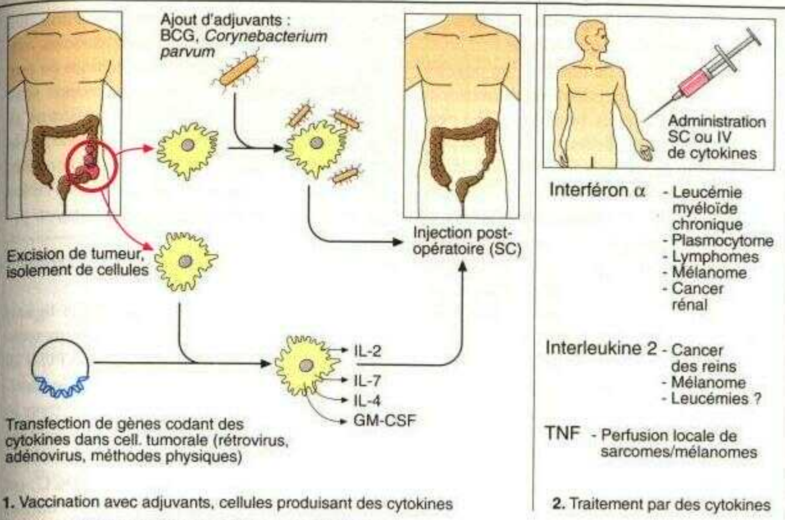
A. Stimulation de l'immunité non spécifique

Dès la fin du siècle dernier, le chirurgien américain William Coley eut l'idée d'injecter des *h'saîs de cellules tumorales autoîogues* pour induire une réponse immune. La simple injection avait en revanche peu d'effets. On commença donc à administrer des *adjuvants*, en espérant renforcer l'immunité antitumorale. On utilisa principalement des mélanges d'antigènes bactériens tels que le bacille de Calmette et Guérin **(BCG)** ou *Corynebacterlum parvum,* plus récemment le virus de la maladie de Newcastle. Bien que certains essais cliniques soient toujours en cours, des résultats imponants de ces stratégies sont peu probables.

Une approche très récente est fondée sur l'introduction de gènes dans les cellules tumorales afin d'amplifier la réponse des cellules T. La sécrétion de cytokines telles que l'IL-2, l'IL-4, I'IL-7 ou le GM-CSF doit stimuler la croissance locale de cellules T ou dendritiques et activer ainsi une immunité antitumorale. Les cytokines peuvent aussi être administrées de façon systémique. Actuellement, l'utilité de l'interféron a et de l'IL-2 pour la thérapie d'un petit nombre de cancers a été établie (2.). L'IFN-a, cytokine immuno-stimulatrice, a aussi un effet antiprolifératif qui pourrait contribuer à son effet thérapeutique. Pour des raisons inconnues, les carcinomes des reins et les mélanomes malins semblent particulièrement sensibles à l'immunothérapie. Le TNF-a est utilisé pour perfuser les extrémités de patients atteints de sarcomes ou de mélanomes.

B. Induction d'une réponse T spécifique

Lors du diagnostic d'un cancer, la chirurgie est souvent capable d'éliminer la tumeur primaire. Néanmoins, une partie des patients développent des métastases à distance ou des récidives locales. Dans certaines circonstances de risque élevé (nature de la tumeur, niveau de malignité, profondeur de l'invasion tumorale, atteinte des ganglions), on effectue un *traitement adjuvant.* Mêmes ces traitements sont souvent incapables d'induire une réponse T anti-tumorale, par exemple suite à l'injection de produit tumoral autologue (1.). La présentation d'un antigène tumoral par les cellules tumorales aux cellules T reste sans effet, en raison de l'absence de molécules co-stimulatrices telles que B7 (CD80/86) sur ces cellules *(voir* p. 141). On essaye donc d'introduire le gène B7 dans la tumeur afin de renforcer son immunogénicité (2.). L'utilisation **de** cellules présentatrices d'antigènes professionnelles pour la présentation des antigènes tumoraux représente une autre approche pour induire une réponse contre une tumeur peu immunogène (3.). Ces cellules expriment un large éventail de molécules stimulatrices permettant l'induction d'une réponse T efficace. Ainsi les cellules dendritiques produites ex vivo peuvent-elles être chargées de lysats tumoraux, ainsi que d'antigènes ou de peptides tumoraux. Les résultats des premiers essais cliniques sont prometteurs. L'administration du BCG après résection locale d'un carcinome de la vessie représente une forme d'immunothérapie spécifique très souvent efficace pour prévenir les récidives. Ce traitement serait à l'origine de réactions inflammatoires activant des cellules présentatrices des antigènes qui phagocytent les cellules tumorales résiduelles et présentent leurs antigènes aux lymphocytes.



1. Vaccination avec adjuvants, cellules produisant des cytokines

2. Traitement par des cytokines

A. Stimulation de l'immunité non spécifique

Irradiation

Excision de tumeur, isolement de cell. tumorales

Lysat de tumeur

Gène B7

Cellules tumorales B7⁺

Lysat de tumeur

Injection post-opératoire SC ou IV

Antigène/peptide tumoral défini

KSQSSALRK

CPA autologues

1. Stratégies de vaccination

Gène B7

B7

CD28

Tolérance

Activation de cellules T

2. Mécanismes effecteurs : présentation directe d'antigènes

Internalisation de protéines tumorales

CD4

CPA

CD8

Impulsion avec peptide/antigène purifié

Activation de cellules T

3. Mécanismes effecteurs : présentation indirecte d'antigènes

B. Induction d'une réponse T spécifique

A. Production de TCR spécifiques des tumeurs par génie génétique

Dans un grand nombre de tumeurs, on observe une infiltration lymphocytaire importante. Ces lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL) peuvent être isolés de prélèvements chirurgicaux, particulièrement de mélanomes et de carcinomes des reins, puis amplifiés in vitro et retransfusés. Bien que les TIL reconnaissent souvent la tumeur de façon spécifique, ils perdent en général leur activité cytotoxique in vitro et sont donc peu efficaces. Il est possible d'identifier et de récupérer les séquences d'ADN des domaines variables des chaînes a et (3 du TCR de ces TIL. L'introduction de ces séquences dans d'autres cellules T confère une reconnaissance spécifique de la tumeur à ces dernières et crée ainsi des outils immuno-thérapeutiques.

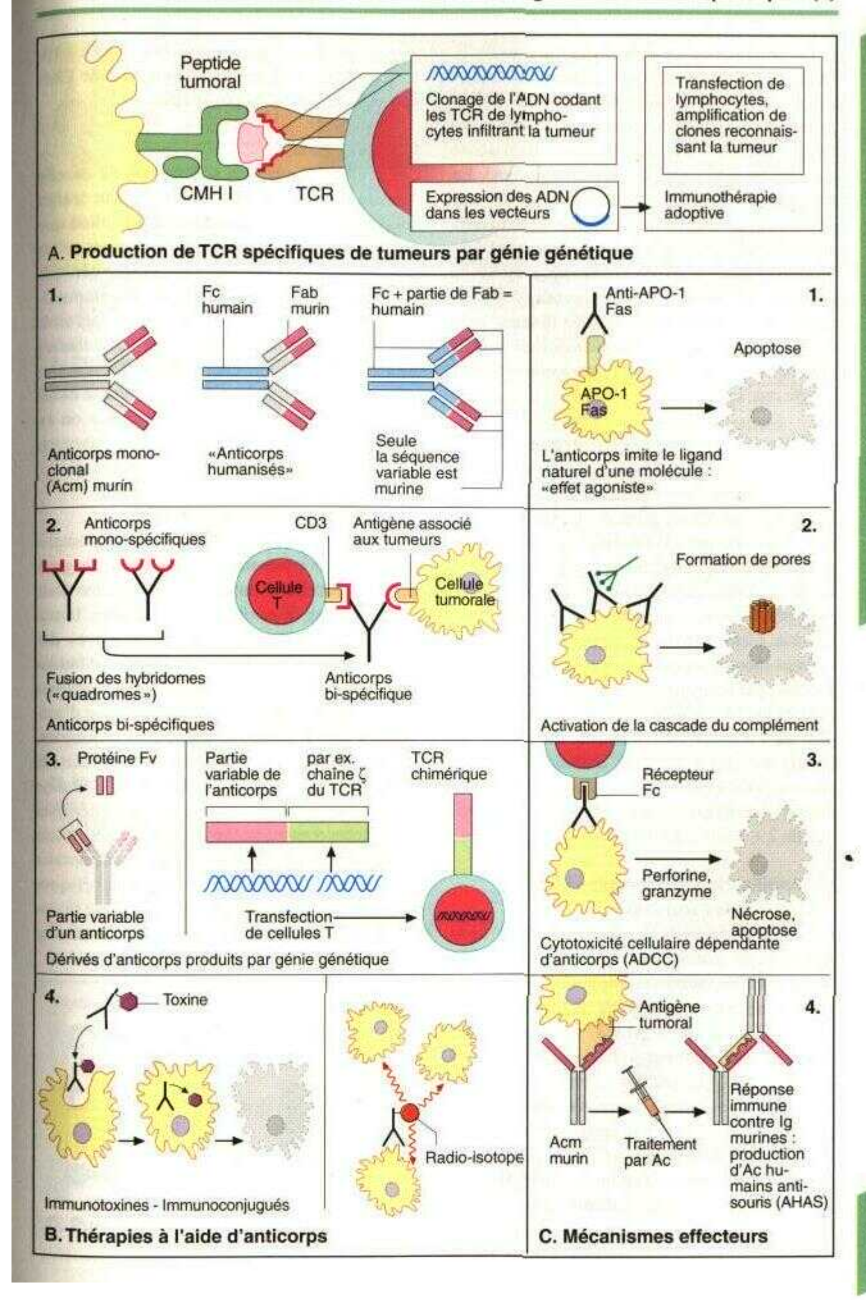
B. Thérapies à l'aide d'anticorps

Les premiers essais d'un traitement antitumoral par des *anticorps monoclonaux (Acm)* date de plus de 20 ans. La plupart des anticorps ont été produits chez la souris. Les anticorps munns provoquant la formation d'anticorps humains anti-souris (AHAS) compromettant leur efficacité, on a développé des Acm dits humanisés (1.). Dans un Acm humanisé, le fragment F(ab) ou uniquement sa région variable sont murins alors que les autres domaines sont d'origine humaine. La demi-vie plasmatique de ces Acm et leur capacité d'activation des cellules effectrices sont fortement augmentées. Les anticorps bi-spécifiques (2.) sont produits par la fusion de deux hybridomes sécrétant chacun un anticorps spécifique. Ces anticorps peuvent se lier simultanément à un épitope tumoral et à une cellule T (CD3). Cette double spécificité met les cellules T en contact avec la tumeur et induit leur activation partielle à travers CD3. Les *anticorps monocaténaires* représentent une amélioration de cette stratégie (3.). Il s'agit de protéines recombinantes, composées des domaines variables (Fv) des chaînes lourdes et légères de l'Acm. On peut également fusionner des anticorps monocaténaires spécifiques par exemple d'un épitope tumoral avec la chaîne Ç du TCR impliquée dans la transduction du signal. L'introduction de ces constructions dans des cellules T non spécifiques entraîne la reconnaissance de la tumeur couplée à la transduction des signaux à ces dernières. Enfin, les anticorps spécifiques d'antigènes associés aux tumeurs peuvent être couplés aux toxines ou aux radio-isotopes (B4). Les immunotoxines sont libérées après internalisation de l'anticorps et bloquent la synthèse de l'ARN. L'irradiation par les isotopes (en général yttrium ou iode) couplés aux anticorps provoque la lyse des cellules cibles mais aussi celle des cellules avoisinantes.

C. Mécanismes effecteurs des thérapies à l'aide d'anticorps

Les Acm peuvent imiter ou bloquer le ligand naturel d'un récepteur : ainsi un anticorps anti-CD95 peut-il activer le récepteur Fas/APO-1 et déclencher l'apoptose (1.). D'autre pan, les anticorps de certaines classes Ig peuvent activer le complément et provoquer la formation de pores dans la membrane cellulaire (2.). La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps **(ADCC)** est un autre mécanisme. Dans ce cas, les cellules NK dotées de récepteurs Fc reconnaissent le domaine Fc d'un anticorps lié à une cellule et relarguent des granules cytoplasmiques chargés de perforine et de granzyme (3.).

Une partie des AHAS peut reconnaître la région idiotypique de l'Acm murin (4.). Les anticorps anti-idiotypiques peuvent ressembler aux antigènes tumoraux et ainsi parfois remplacer cet antigène dans un vaccin. Ils peuvent provoquer la formation d'Acm anti-anti-idiotypiques spécifiques de l'antigène tumoral et ressemblant à l'anticorps murin initial. Cette cascade réactive serait capable d'amplifier l'effet de l'Acm murin.


Peptide
tumoral
CMH I
TCR
Clonage de l'ADN codant les TCR de lymphocytes infiltrant la tumeur
Expression des ADN dans les vecteurs
Transfection de lymphocytes, amplification de clones reconnaissant la tumeur
Immunothérapie adoptive
A. Production de TCR spécifiques de tumeurs par génie génétique
1.
Fc humain
Fab murin
Fc + partie de Fab = humain
Anticorps monoclonal (Acm) murin
«Anticorps humanisés»
Seule la séquence variable est murine
Anti-APO-1 Fas
APO-1 Fas
Apoptose
L'anticorps imite le ligand naturel d'une molécule : «effet agoniste»
2. Anticorps mono-spécifiques
CD3
Antigène associé aux tumeurs
Cellule T
Cellule tumorale
Fusion des hybridomes («quadromes»)
Anticorps bi-spécifique
Anticorps bi-spécifiques
Formation de pores
Activation de la cascade du complément
3. Protéine Fv
Partie variable d'un anticorps
Partie variable de l'anticorps
par ex. chaîne ζ du TCR
TCR chimérique
Transfection de cellules T
Dérivés d'anticorps produits par génie génétique
Récepteur Fc
Perforine, granzyme
Nécrose, apoptose
Cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps (ADCC)
4.
Toxine
Radio-isotope
Immunotoxines - Immunoconjugués
B. Thérapies à l'aide d'anticorps
Antigène tumoral
Acm murin
Traitement par Ac
Réponse immune contre Ig murines : production d'Ac humains anti-souris (AHAS)
C. Mécanismes effecteurs

De nombreuses tumeurs, particulièrement les leucémies et les lymphomes, peuvent être éradiquées par une chimiothérapie ou une radiothérapie à forte dose. L'utilisation de ces thérapies est limitée par leur toxicité pour la moelle osseuse qui peut être irréversible *(myélo-ablation)*. En revanche, le transfert de 700 à 800 ml de sang de moelle osseuse d'un donneur sain *(greffe de moelle allogénique)* suffit pour une reconstitution complète de l'hématopolèse après un traitement chimio- ou radiothérapeutique myéloablatif. La fonction de la moelle osseuse peut aussi être restituée par retransfusion de moelle autologue obtenue avant la thérapie ablative *(greffe autologue)*.

A. Obtention de cellules souches

Le sang de la moelle osseuse est obtenu à l'aide de ponctions multiples de la partie supérieure de l'ilion sous anesthésie générale. Le faible nombre de cellules souches CD34$^{4'}$dans le greffon est responsable de la reconstitution de l'hématopolèse. Un petit nombre de ces cellules circule dans le sang périphérique et peut être récupéré par cytaphérèse. Cette technique permet de récolter les cellules mononucléées du sang, dont les cellules souches, par centrifugation sélective. Pendant une période de 2 à 5 heures, 8 à 15 litres de sang passent par l'appareil de séparation. Trois cent cinquante millilitres de sang enrichi en cellules souches sont récoltés et congelés. La reconstitution de l'hématopolèse nécessite un nombre minimal de 2 x 10^6 cellules CD4$^+$/kg.

B. Mobilisation et transplantation des cellules souches

Le nombre de cellules CD34$^{4'}$ dans le sang périphérique, normalement très faible, peut être augmenté par administration de facteurs de croissance hématopoïétiques recombinants tels que le G-CSF ou le GM-CSF. On effectue ensuite le prélèvement de moelle osseuse ou la cytaphérèse. Le greffon obtenu peut être conservé sous forme congelée pendant une période illimitée. Le traitement par des doses élevées de chimiothérapie ou radiothérapie conduit à une aplasie (chute des érythrocytes, des granulocytes et des thrombocytes dans le sang). Si les cellules souches décongelées sont transfusées immédiatement après la fin du traitement, la durée de l'aplasie peut être liitiitée à 10-15 jours. Une reconstitution complète de l'hématopoïèse se produit par la suite.

C. Indications

Les greffes de cellules souches ou de moelle osseuse autologues sont utilisées pour traiter nombre de maladies hématologiques ainsi que certaines tumeurs solides, principalement celles des cellules germinatives. La thérapie génique de certains déficits métaboliques ou immunitaires par manipulation de cellules souches ainsi que, très récemment, la thérapie de maladies auto-immunes très sévères représentent d'autres indications. Les cellules CD34$^{4'}$ peuvent se différencier in vitro en cellules dendritiques ou en lymphocytes effecteurs. Ainsi la transplantation peut-elle être associée à une immunothérapie.

D. Purification de l'autogreffon

Les transplantations autologues sont compliquées par une contamination potentielle du greffon par des cellules tumorales. On effectue donc une procédure de *purification,* le *purging.* Initialement, on effectue une « sélection positive » des cellules CD34$^{4'}$puisque cet antigène n'est jamais exprimé par les tumeurs solides. Les cellules CD34$^+$ sont immobilisées sur une colonne d'avidine à l'aide d'anticorps anti-CD34 biotinylés, puis éluées. On obtient ainsi une population CD34$^{1'}$ d'une pureté de 90 p. 100. **On** realise ensuite une « sélection négative » pour dépléter les cellules contaminantes résiduelles. On utilise des anticorps spécifiques d'antigènes tumoraux recouverts sur des billes paramagnétiques *(beads)*. Les cellules exprimant l'antigène tumoral sont éliminées par application **d'un** champ magnétique.

0,5 p.100
Cellules
CD34+

Prélèvement de moelle osseuse

~850 ml
Sang de
moelle oss.

0,1 p.100
Cellules
CD34+

Cytaphérèse

~350 ml
Concentré
de cyta-
phérèse

CD34+

CD34+

Greffon de
cellules souches

A. Obtention de cellules souches

Stimulation
par cytokines

G-CSF
GM-CSF

Prélèvement de M.O.
Cytaphérèse

-196°

Cryo-
conser-
vation

Transfusion de
cellules souches

Reconstitution

Traitement
myélo-ablatif
± radiothérapie

20000
5 000
1 000
0

Leucocytes

Aplasie 10-20 jours

B. Mobilisation et transplantation des cellules souches

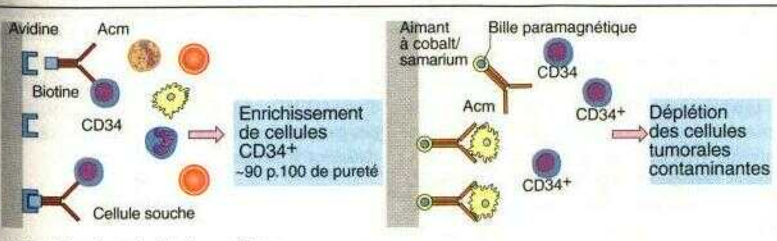
- Leucémies aiguës
- Lymphome de Hodgkin
- Lymphomes non hodgkiniens
- Cancer du sein
- Tumeurs à cellules germinatives

1. Augmentation de l'effet de la chimiothérapie

- Déficits immunitaires
- Hémophilie
- Immunothérapies
- Modification génétique de cellules souches

2. Thérapies génétiques et expérimentales

C. Indications



D. Purification de l'autogreffon

Pathologies

A. Greffe de moelle ou de cellules souches allogéniques

La possibilité d'une allogreffe dépend de l'identification d'un donneur approprié. Dans **un** premier temps, on recherche des apparentés HLA-identiques dans la famille. Parmi les frères et sœurs, la probabilité d'une identité des deux haplotypes HLA est de 1 sur 4. En l'absence d'un donneur apparenté, on recherche des donneurs HLA-compatibles dans les bases de données internationales. La moelle osseuse ou les cellules souches du sang sont utilisées comme greffon. On se sert aussi de sang du cordon ombilical qui est riche en cellules $CD34^+$ et qui contient un faible nombre de cellules T. Pour préparer la transplantation, on utilise en général une combinaison de fortes doses d'agents alkylants et une irradiation corporelle totale de 10 à 14 Gy. Cette thérapie détruit les cellules cancéreuses et établit une immunosuppression suffisante pour empêcher le rejet du greffon.

B. Indications

Le traitement antitumoral par greffe est effectué lors d'une rémission complète, après élimination de la grande majorité des cellules tumorales par une chimiothérapie. L'allogreffe de moelle est la seule possibilité de guérir une LMC. Parmi les patients atteints d'une leucémie aiguë myéloblastique ou lymphoblastique, la greffe est indiquée chez ceux ayant un risque de rechute élevé. Les anémies arégénératives sévères, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, les déficits immunitaires combinés sévères et la thalassémie représentent d'autres indications.

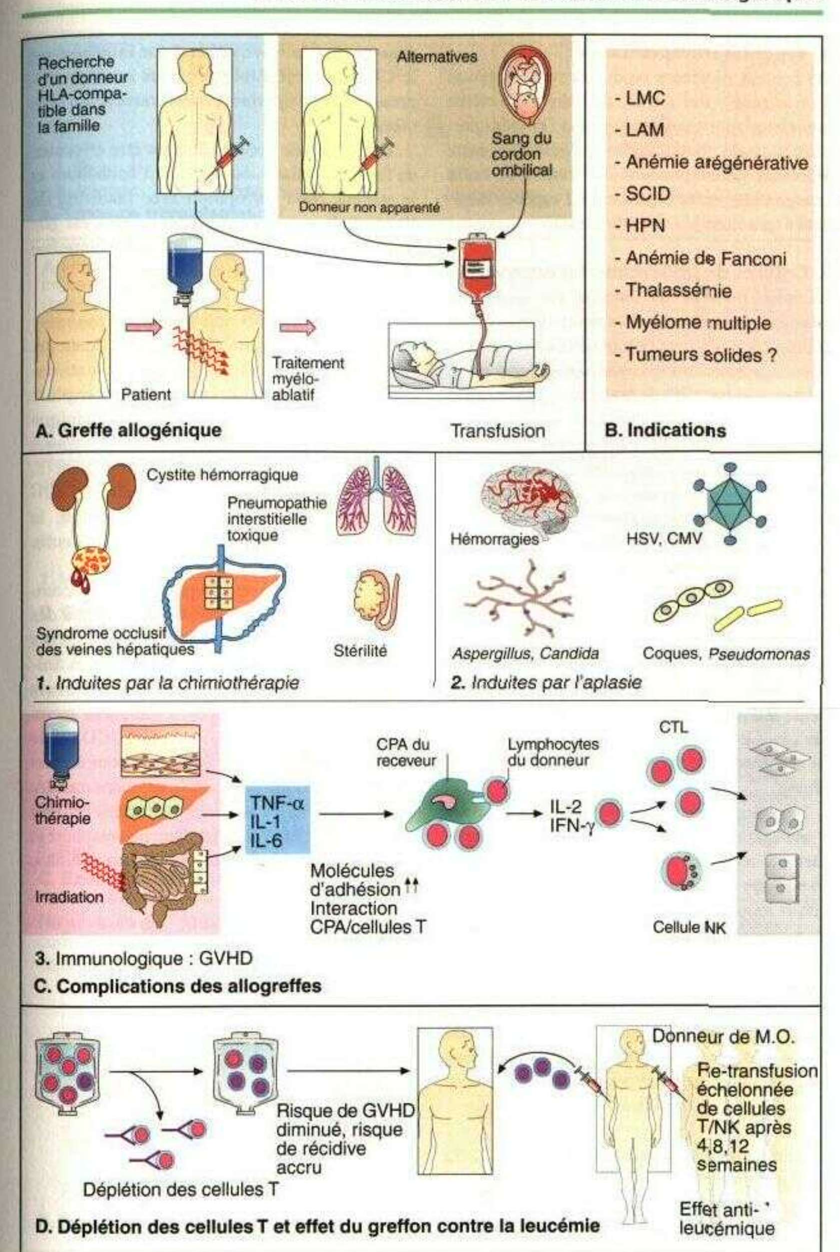
C. Complications

Les thérapies par des fortes doses de chimiothérapie ou radiothérapie nuisent à plusieurs organes : dans le tube gastro-intestinal, on observe des lésions des muqueuses accompagnées d'ulcères et de diarrhées parfois sévères. Le syndrome occlusif des veines hépatiques *(veno-occlusive disease,* **VOD)** engage le pronostic vital et est associé à des lésions des veinules hépatiques post-capillaires. Une pneumopathie interstitielle est fréquente. Une stérilité est en général inévitable ; chez les hommes, on peut congeler du sperme avant le traitement. Le cyclophosphamide peut provoquer une cystite hémorragique sévère. Parmi les conséquences à long terme, notons les cancers secondaires. Pendant le stade aplasique, les infections par les staphylocoques multirésistants, *Pseudomonas* et les champignons sont particulièrement dangereuses. Le cytomégalovirus (CMV) est le pathogène viral le plus important et peut être responsable de pneumopathies sévères. À cause de l'allo-immunisation par le greffon, la substitution des thrombocytes est difficile et les patients sont menacés d'hémorragies.

La réaction du greffon contre l'hôte *(graft versus host disease,* **GVHD)** est la principale cause de morbidité et de mortalité associées aux allogreffes et est provoquée par les lymphocytes du donneur dans le greffon. En cas de greffon HLA-compatible, la réponse GVHD est spécifique des *antigènes d'histocompatibilité mineurs.* Les CPA du receveur semblent présenter des antigènes du greffon aux lymphocytes T du donneur. Cette activité est accrue par l'influence de cytokines telles que l'IL-1,1'IL-6 et le TNF-a, dont la production est induite par la chimiothérapie et la radiothérapie. La GVHD atteint la peau (exanthème à petites taches), le foie (hépatite cholestatique) et l'intestin (diarrhées). On trouve également une sécheresse des muqueuses et des conjonctives et une myosite. La prophylaxie de la GVHD repose sur un traitement immunosuppresseur par la ciclosporine, éventuellement associée à des corticostéroïdes et au méthotrexate.

D. Déplétion des cellules T et effet du greffon contre la leucémie

La déplétion des lymphocytes T dans le greffon diminue le risque d'une GVHD. En même temps, le risque de récidive de la tumeur s'accroît puisque les lymphocytes T du donneur sont à l'origine de l'effet favorable du greffon contre la leucémie *(graft versus leukemia,* **GVL).** Pour maintenir l'effet GVL en diminuant le risque d'une GVHD, on effectue une déplétion partielle des cellules T et des perfusions tardives de lymphocytes T du donneur.


Recherche d'un donneur HLA-compatible dans la famille
Alternatives
Sang du cordon ombilical
Donneur non apparenté
Patient
Traitement myélo-ablatif
Transfusion
A. Greffe allogénique
- LMC
- LAM
- Anémie arégénérative
- SCID
- HPN
- Anémie de Fanconi
- Thalassémie
- Myélome multiple
- Tumeurs solides ?
B. Indications
Cystite hémorragique
Pneumopathie interstitielle toxique
Syndrome occlusif des veines hépatiques
Stérilité
1. Induites par la chimiothérapie
Hémorragies
HSV, CMV
Aspergillus, Candida
Coques, Pseudomonas
2. Induites par l'aplasie
Chimio-thérapie
Irradiation
TNF-α
IL-1
IL-6
Molécules d'adhésion ↑↑
Interaction CPA/cellules T
CPA du receveur
Lymphocytes du donneur
IL-2
IFN-γ
CTL
Cellule NK
3. Immunologique : GVHD
C. Complications des allogreffes
Déplétion des cellules T
Risque de GVHD diminué, risque de récidive accru
Donneur de M.O.
Re-transfusion échelonnée de cellules T/NK après 4,8,12 semaines
Effet anti-leucémique
D. Déplétion des cellules T et effet du greffon contre la leucémie

A. Types de transplantation

On connaît plusieurs types de transplantation d'un organe : *autologue,* au sein d'un même organisme (par exemple la peau); *syngémque;* entre jumeaux monozygotes; *allogénique,* entre individus génétiquement différents; et enfin *xénogénique*, entre organismes d'espèces différentes (par exemple singe-homme).

B. Critères de prélèvement d'organes

La mort cérébrale du donneur est nécessaire pour un prélèvement d'organes. Celle-ci est définie par l'absence complète d'activité cérébrale (tracé électro-encéphalographique plat), l'absence irréversible de respiration spontanée et de réflexes, ainsi que l'arrêt de l'irrigation cérébrale confirmé par une angiographie. Les prélèvements d'organes nécessitent l'accord du donneur et/ou des apparentés. Avant les prélèvements, on détermine le groupe sanguin ABO et les haplotypes HLA du donneur. Il est aussi nécessaire d'exclure une infection par le VIH et le CMV. Les organismes de transplantations (par exemple Eurotransplant) se chargent ensuite de la recherche d'un receveur. La priorité de la compatibilité HLA suit l'ordre DR-B-A-C. L'identité complète des antigènes HLA *(full-house match)* n'est obtenue que dans 20 p. 100 des cas. Le *cross-match* (incubation de cellules du donneur avec sérum du receveur) doit être négatif.

Les allogreffes sont obligatoirement suivies d'une thérapie immunosuppressive pour empêcher un rejet. Le *rejet hyper-aigu* se produit 10 minutes à quelques jours après la transplantation et repose sur une sensibilisation antérieure du receveur. Il résiste à tous les traitements. Le *rejet aigu* (à partir du 4e ou 5e jour, le plus fréquemment dans la 2e ou 3e semaine) évolue sous forme de crise mais répond bien aux médicaments. Le *rejet chronique* (des mois à des années après) est caractérisé par des altérations vasculaires sévères et répond mal aux immunosuppresseurs à fortes doses.

C. Exemples de transplantation d'organes

L'insuffisance rénale chronique nécessitant une dialyse est l'indication pour une transplantation rénale (1.). L'atteinte du greffon par la maladie sous-jacente, la réactivation d'une infection par le CMV et la néphrotoxicité des immunosuppresseurs (ciclosporine) posent souvent des problèmes.

Une greffe de cornée (2.) peut être effectuée de façon lamellaire, comprenant l'épithélium et le stroma, ou à perforation avec inclusion de l'endothélium postérieur. Tant qu'il n'est pas vascularisé, le greffon n'e&t pas rejeté (antigène séquestré, *voir* p. 63C).

D. Transplantation xénogénique

La faible disponibilité d'organes de donneurs reste le problème majeur des transplantations. Par conséquent, une recherche intense explore les possibilités de transplantation xénogénique (par exemple porc-homme). Plusieurs problèmes majeurs restent à maîtriser : le rejet immédiat dû aux anticorps naturels et au complément, l'efficacité fonctionnelle douteuse du greffon, le transfert potentiel de pathogènes viraux et enfin des aspects éthiques.

Pour prévenir le rejet hyper-aigu par le complément, on essaie actuellement de produire des porcs transgéniques dépourvus des antigènes reconnus par les anticorps préformés. Ces animaux expriment des régulateurs du complément qui doivent limiter une lyse : l'inhibiteur membranaire de la lyse réactive **(MIRL,** CD59), le facteur accélérant la dégradation du complément (DAF, CD55) et le co-facteur membranaire (MCP, CD46). Les anticorps préformés peuvent partiellement être éliminés par plasmaphérèse ou par injection de facteurs inhibiteurs solubles.

Autologue
Jumeaux monozygotes
Syngénique
Allogénique
Xénogénique

A. Types de transplantation

Aréflexie irréversible (pupille, cornée)
Absence irréversible de respiration spontanée
24 h
Tracé électr. plat
Deux angiographies : arrêt de l'irrigation cérébrale
30 min
1. 2.

1. Mort cérébrale

Carte de donneur d'organes
Accord de la famille

2. Conditions

-Groupe sanguin ABO
-Typage HLA : DR > B > A > C
-*Cross-match*
-VIH-négatif, Ac anti-CMV–

3. Tests de compatibilité

B. Critères de prélèvement d'organes

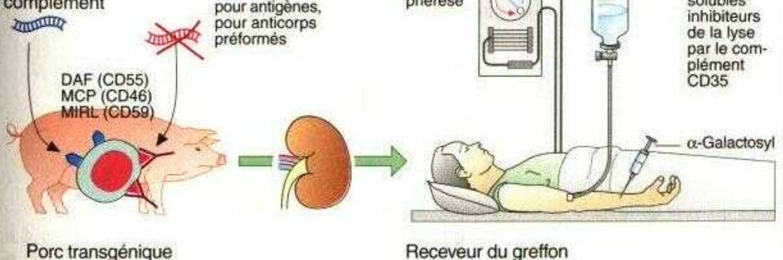
V. cave
Aorte
Uretère
Vaisseaux pelviens
Vessie

1. Rein

Greffe lamellaire
Greffe à perforation
Corps ciliaire
Iris
Cristallin
Chambre antérieure
Épithélium
Endothélium
Stroma

2. Cornée

C. Exemples de transplantation d'organes



Porc transgénique
Receveur du greffon

D. Transplantation xénogénique

A. Immunogénicité du greffon

Les réactions immunitaires contre un greffon sont liées aux complexes CMH du greffon. Du fait des polymorphismes génétiques, les molécules du CMH de classe 1 et le peptide présenté peuvent être étrangers pour le receveur. Les peptides sont dérivés de protéines cytoplasmiques dégradées par un complexe enzymatique, le protéasome. Ils sont transportés par les protéines TAP dans le RE où l'assemblage avec les molécules du CMH de classe 1 a lieu. La reconnaissance du complexe peptide-CMH par les lymphocytes du receveur déclenche une réponse immunitaire humorale et cellulaire. Les antigènes des groupes sanguins peuvent également être reconnus comme étrangers et provoquer ainsi une réponse immunitaire. Des anticorps naturels contre les antigènes ABO peuvent être la cause d'un rejet hyper-aigu.

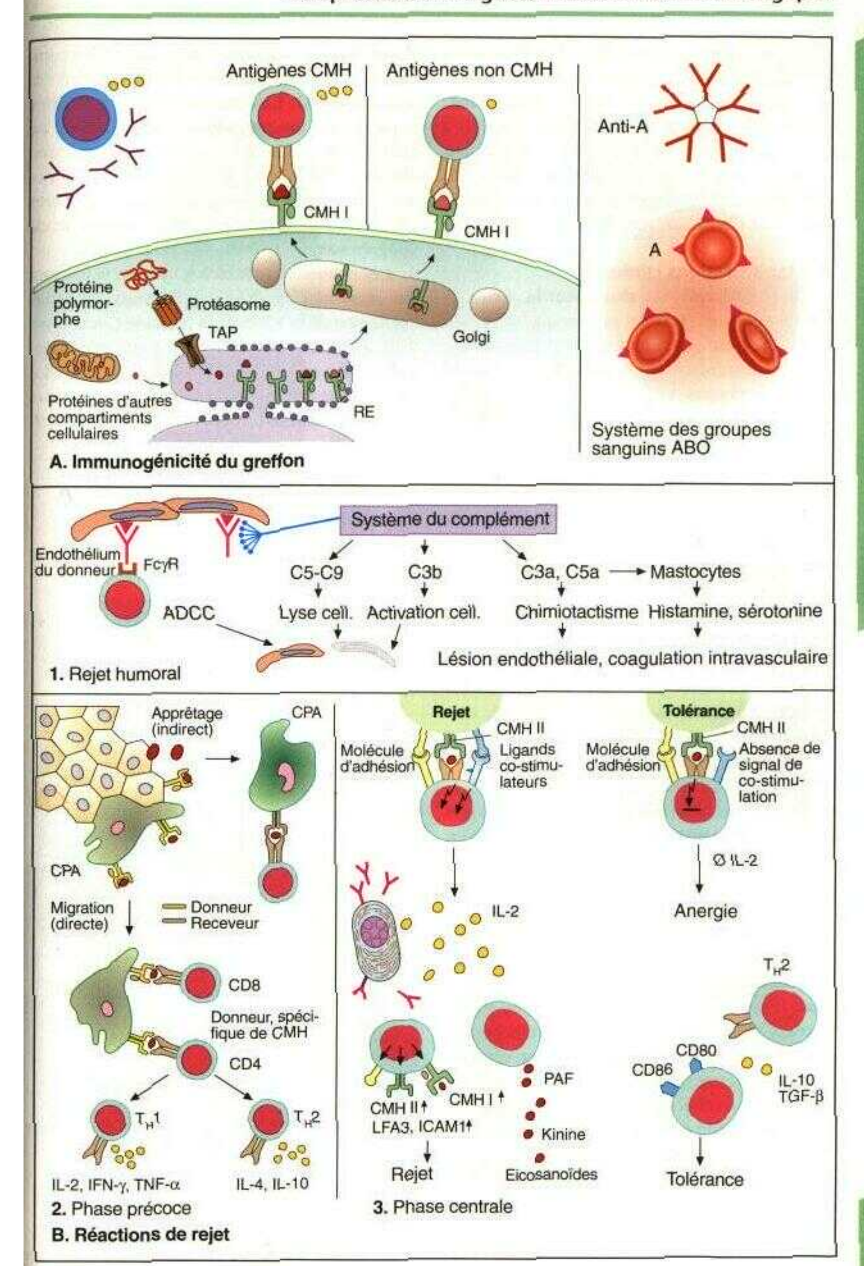
B. Réactions de rejet

1. Rejet humoral : un rejet médié par des anticorps peut avoir lieu chez des receveurs présensibilisés (par exemple à la suite d'une grossesse ou de transfusions). Les anticorps préformés reconnaissent surtout l'endothélium du greffon et activent le système du complément. Cela conduit à des lésions endothéliales, à une agrégation des plaquettes, des granulocytes et des monocytes ainsi qu'à une coagulation intravasculaire due à la libération de médiateurs. La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) joue un rôle important dans le rejet chronique.

2. Rejet cellulaire, phase précoce : le stade précoce du rejet cellulaire met en jeu des CPA professionnelles. Les CPA du donneur peuvent quitter le greffon et activer les cellules T du receveur. Ces dernières seront restreintes par les molécules du CMH du donneur. De façon alternative, les antigènes du greffon peuvent être phagocytés et apprêtés par les CPA du receveur. Dans ce cas, les cellules T sont restreintes par les molécules du CMH du receveur.

3. Rejet cellulaire, phase centrale : les cellules T activées infiltrent le tissu à proximité des CPA et des vaisseaux. On trouve majoritairement des cellules T_H1. Les cytokines libérées ont un effet toxique direct sur le tissu et induisent le recrutement d'autres cellules T ainsi que des cellules B, des macrophages et des granulocytes. Les cellules effectrices activées relarguent des médiateurs favorisant la coagulation, des quinines et des eicosanoïdes. Sous l'influence de ces cytokines, l'expression des molécules d'adhésion et du CMH dans le tissu s'accroît.

Chez les receveurs tolérant le greffon à long terme, des processus immuno-modulateurs peu compris semblent avoir lieu. En l'absence du deuxième signal transmis par CD28, l'activation des cellules T naïves reste incomplète. Cet état, aussi appelé anergie, est caractérisé par l'absence d'IL-2 et de réponse T destructrice. Les greffons allogéniques tolérés sont souvent infiltrés par des cellules T_H2 qui seraient responsables d'une inhibition des cellules T_H1. Elles sécrètent de plus les cytokines IL-10 et TGF-p, qui inhibent l'expression des molécules de costimulation CD80 et CD86.



Pathologies

La *polyarthrite rhumatoïde (PR)* représente la plus fréquente maladie inflammatoire des articulations et atteint 1 à 2 p. 100 de la population. L'Amencan Collège of Rheumatology (ACR) a établi une liste des critères qui permettent une classification de la maladie. Au moins quatre des sept critères doivent être remplis pour établir le diagnostic *(voir aussi* Annexe, tableau 1).

A. Manifestations cliniques de la polyarthrite rhumatoïde

La PR est une maladie systémique avec des manifestations extra-articulaires fréquentes. Elle commence en général après 40 ans et atteint plus fréquemment les femmes (h:f = *1:3).* Elle débute en général lentement par des atteintes bilatérales des petites articulations périphériques. Une altération de l'état général est fréquente. Des synovites avec épaississement des capsules et des tuméfactions en fuseaux affectent surtout les articulations métacarpophalangiennes (ou métatarsophalangiennes) et interphalangiennes proximales des doigts et des orteils, ainsi que les autres articulations de la main. De plus, on observe des crises douloureuses nocturnes et des arthralgies matinales avec raideur prolongée. Les atteintes articulaires progressent de façon centripète. Les articulations interphalangiennes distales des doigts sont en général épargnées.

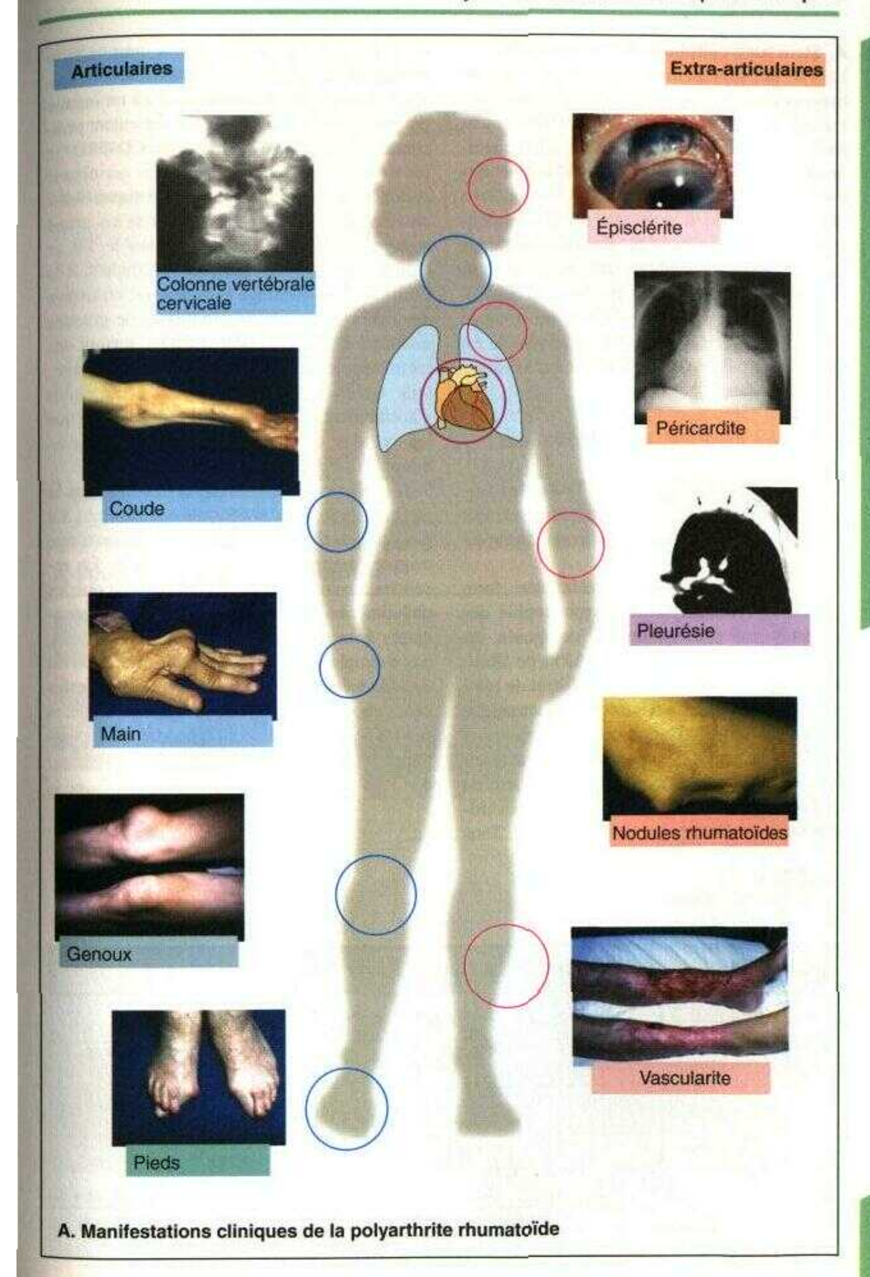
Les stades avancés sont caractérisés par des déformations irréversibles des petites articulations avec fonctionnalité réduite. Les doigts montrent des déformations en boutonnière et en col de cygne, qui sont dues à une luxation des tendons des fléchisseurs ou des extenseurs de leurs coussinets détruits par l'inflammation. De plus, il existe des infections détruisant les os qui commencent aux points d'attache des capsules articulaires (usure à la radiographie). Au stade final, il existe une synarthrose liée à une masse fibreuse et osseuse. Après une évolution de longue durée, résistante au traitement, on note typiquement une atteinte de la partie cervicale de la colonne vertébrale avec des lésions de l'articulation atloi'do-odontoïdienne et un risque de compression de la moelle épinière.

Les atteintes extra-articulaires sont fréquentes en cas *de facteur rhumatoïde (FR)* positif; on retrouve des nodules fibreux sur la face **des extenseurs des extrémités, surtout aux** avant-bras (les *nodosités rhumatoïdes* sont composées de matériel nécrotique entouré de macrophages). Les manifestations viscérales reposent sur une vascularite avec pleurésie ou péricardite consécutives. D'autres atteintes sont décrites : vascularite de la peau, fibrose pulmonaire et myocardite. Des affections oculaires (sclérites ou épisclérites) et un syndrome de Sjogren sont caractéristiques (voir p. 119).

Les manifestations biologiques de la PR sont un important syndrome inflammatoire (augmentation de la VS et de la protéine C-réactive). Une évolution très active peut être accompagnée d'une anémie et d'une thrombocytose. Le FR de type IgM se trouve chez 70 p. 100 des patients, 30 p. 100 possèdent des *anticorps antinucléaires.*

Critères de classification de la PR selon l'ACR

Critères
1. Raideur matinale
2. Arthrite atteignant au moins trois groupes d'articulations
3. Arthrite des articulations de la main (radiocarpiennes, MCP, IPP)
4. Arthrites symétriques
5. Nodosités rhumatoïdes
6. Présence de facteur rhumatoïde
7. Signes radiologiques de la polyarthrite rhumatoïde



A. Manifestations cliniques de la polyarthrite rhumatoïde

A. Structure cellulaire de la synoviale

La PR est typiquement accompagnée **d'une** hypertrophie importante et d'un gonflement villeux de la membrane synoviale normalement lisse. Les cellules de revêtement de la membrane, majoritairement des macrophages et des fibroblastes activés, prolifèrent, et l'on observe une infiltration de la membrane par des lymphocytes T. Les cellules $CD4^+$ s'accumulent dans des structures ressemblant aux ganglions qui peuvent posséder une sorte de centre germinatif. En revanche, les cellules T $CD8^+$ infiltrent le tissu conjonctifde façon diffuse. La synovite est aussi accompagnée d'une forte vascularisation de la membrane.

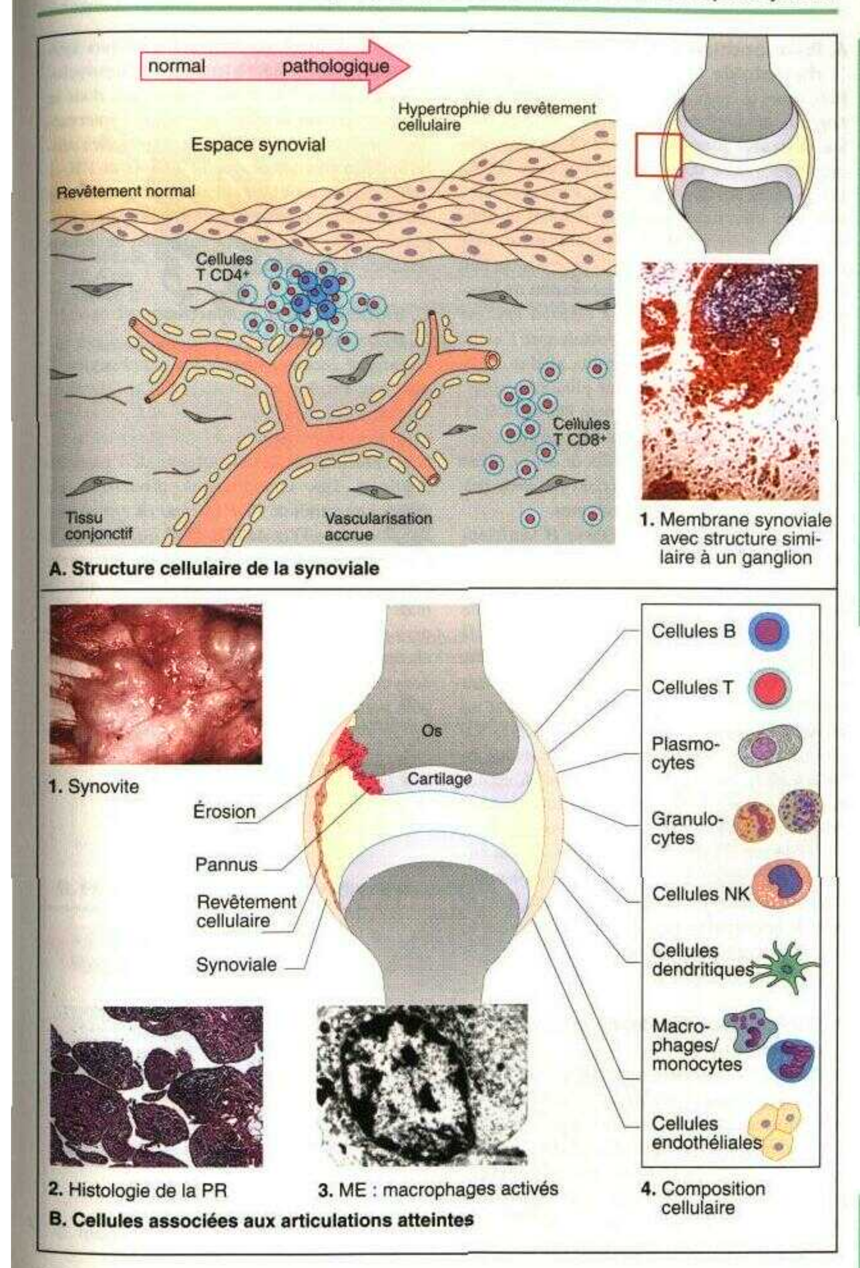
B. Cellules associées aux articulations atteintes

Le gonflement inflammatoire des capsules articulaires ainsi que des gaines tendineuses, **qui** peut provoquer la rupture des tendons, est caractéristique (1.).

L'analyse histologique révèle une forte infiltration lymphocytaire; l'hypertrophie des villosités est principalement composée de macrophages (cellules de type A) et de fibroblastes (type B) ainsi que d'un infiltrat de lymphocytes ronds (2.). La microscopie électronique montre une forte activation des macrophages et des fibroblastes (3.). Le pannus synovial *(pannus :* en latin lambeau) se développe à partir de ce tissu; il pénètre dans l'os et recouvre le cartilage avant de détruire les deux structures. Tous **les** types cellulaires du système immunitaire envahissent la membrane synoviale, de sorte que **la** synoviale enflammée ressemble à un organe lymphatique (4.). Les cellules T présentent principalement un phénotype mémoire ($CD45RO^+$) ; les structures ressemblant au centre germinatif contiennent des cellules B et dendritiques folliculaires activées. On observe aussi un grand nombre de plasmocytes produisant le FR et d'autres anticorps de multiples spécificités. A la limite entre le cartilage et le pannus, on trouve des fibroblastes activés produisant de grandes quantités d'enzymes destructrices, surtout des métalloprotéases (collagénase, stromélysine ; *voir* tableau). Les granulocytes neutrophiles s'accumulent dans le liquide synovial, alors que **les** cellules mononucléées infiltrent la membrane.

L'importance des différentes cellules dans la physiopathologie de la PR reste controversée. La plupart des chercheurs sont convaincus d'une origine immunologique *(voir* p. 159). En revanche, certains chercheurs ont proposé que les phénomènes immunologiques soient secondaires à un stimulus inflammatoire continuel, par exemple des infections non identifiées ou une dégénérescence destructrice des fibroblastes synoviaux *(voir* p. 161B, illustration 3.). Les futures recherches devront répondre à ces questions.

Enzymes protéolytiques importantes dans la polyarthrite rhumatoïde	
Famille enzymatique	Exemple
Métallo-protéases de la matrice	MMP-1, 2, 3, MMP-9
Cystéine-protéases	Cathepsine B, H, L
Sérine-protéases	Élastase, activateur du plasminogène, cathepsine G
Aspartate-protéases	Cathepsine D



1. Membrane synoviale avec structure similaire à un ganglion

A. Structure cellulaire de la synoviale

1. Synovite

2. Histologie de la PR

3. ME : macrophages activés

4. Composition cellulaire

B. Cellules associées aux articulations atteintes

A. Prédisposition à la polyarthrite rhumatoïde

Bien que le taux de concordance entre les jumeaux monozygotes ne soit que de 15 p. 100, les facteurs génétiques sont d'une grande importance dans la physiopathologie de la PR. Les facteurs environnementaux, vraisemblablement des infections, jouent également un rôle important *(voir p.* 165B). L'identification de l'association de la PR au polymorphisme des molécules HLA a mené à l'élaboration de *Vhypothèse de l'épttope partagé (shared epitope hypothesis).* Cette dernière postule que l'association concerne moins certains allèles HLA que des épitopes partagés par plusieurs molécules HLA-DR (particulièrement DR4 et DR1). L'allèle DR4 prédispose à la PR, surtout chez les individus homozygotes (effet de dose), et est associé à une évolution plus sévère avec des destructions articulaires importantes.

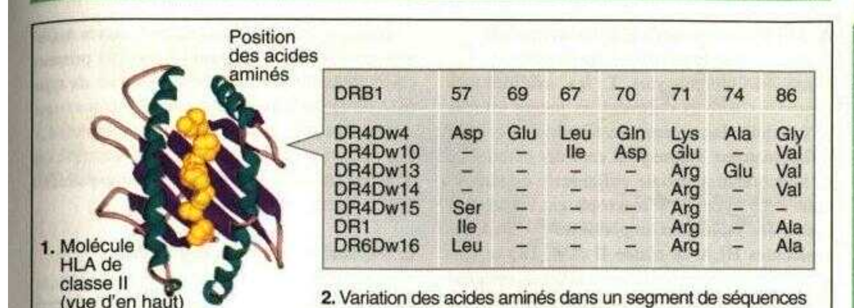
Les molécules HLA de classe II semblent présenter un peptide d'origine étrangère ou autologue déclenchant la maladie. Les TCR des cellules répondeuses interagissent avec la troisième région hypervariable des molécules de classe II qui possèdent une structure hélicoïdale. Cette région comporte des positions fortement variables codées par l'exon correspondant au premier domaine du gène HLA-DRB1. Le tableau montre la similarité des sous-types de DR4 ainsi que de DR1 et de DR6Dwl6, également associés à la PR. La substitution des résidus neutres ou basiques dans les positions 70 et 71 ou 74 par les résidus acides Asp ou Glu élimine l'association à la maladie. Les molécules HLA modifiées semblent incapables de fixer le peptide arthritogène avec une affinité suffisante ou ne peuvent être reconnues par les TCR « appropriés ».

B. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde

Initialement, des mécanismes inconnus (infections, traumatisme ?) provoquent l'infiltration de la membrane synoviale par des lymphocytes T et B. Ces derniers reconnaissent le peptide «arthritogène» également inconnu, présenté par des cellules synoviales montrant une expression anormale de molécules HLA de classe II et de molécules de co-stimulation. Il s'ensuit une sécrétion de cytokines activant les divers systèmes cellulaires. Suite à leur activation polyclonale, les cellules B produisent des 1g, dont le FR, qui activent le complément par l'intermédiaire de complexes immuns. Les cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-a et l'IL-1 induisent une prolifération et une activation des fibroblastes et provoquent une synovite accompagnée d'une formation de pannus et de lésions osseuses et du cartilage.

C. Induction de la polyarthrite rhumatoïde

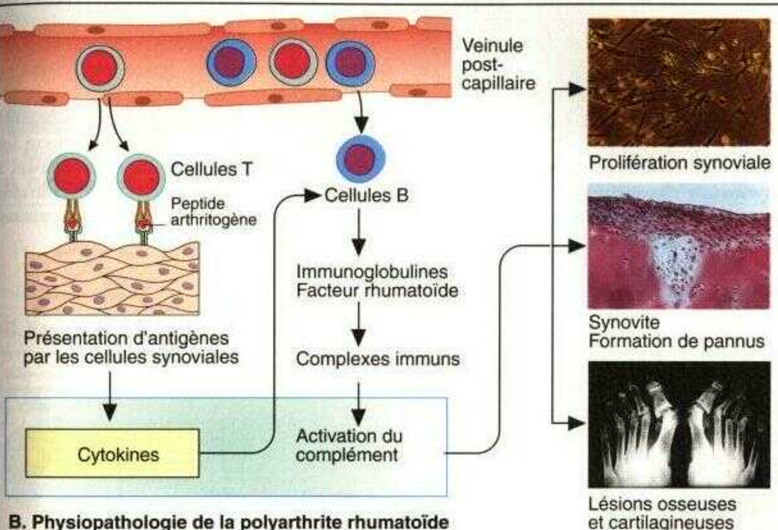
L'antigène inconnu stimule les lymphocytes T, qui activent les macrophages. Ces derniers sécrètent les cytokines TNF-a et IL-1 activatrices des ostéoclastes et des chondrocytes avec, pour résultat, une double atteinte de l'os et du cartilage. Les chondrocytes produisent de grandes quantités de *FGF (facteur de croissance des fibroblastes)* et de *GM-CSF,* qui peuvent à nouveau activer les macrophages dans un cercle vicieux. Cela permettrait d'expliquer que la maladie puisse rester active pendant une longue période malgré l'élimination des cellules T, par exemple à l'aide d'anticorps monoclonaux. De nouvelles approches sont actuellement développées pour bloquer ce phénomène *(voir* p. 247B).

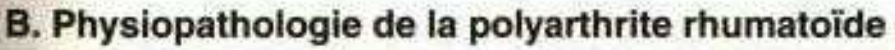


DRB1	57	69	67	70	71	74	86
DR4Dw4	Asp	Glu	Leu	Gln	Lys	Ala	Gly
DR4Dw10	–	–	Ile	Asp	Glu	–	Val
DR4Dw13	–	–	–	–	Arg	Glu	Val
DR4Dw14	–	–	–	–	Arg	–	Val
DR4Dw15	Ser	–	–	–	Arg	–	–
DR1	Ile	–	–	–	Arg	–	Ala
DR6Dw16	Leu	–	–	–	Arg	–	Ala

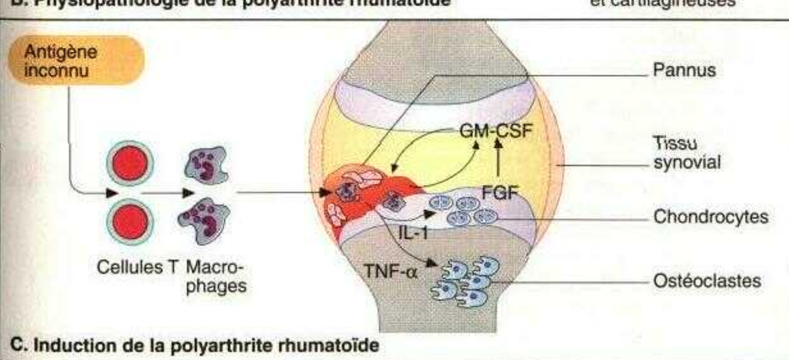
2. Variation des acides aminés dans un segment de séquences

A. Prédisposition à la polyarthrite rhumatoïde





B. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde



C. Induction de la polyarthrite rhumatoïde

A. Macrophage activé de la synoviale dans la polyarthrite rhumatoïde

Outre les lymphocytes T, les macrophages synoviaux activés rhumatoïdes jouent un rôle primordial dans cette destruction d'origine inflammatoire. Trente pour cent des cellules de la membrane synoviale enflammée appartiennent à ce type. Les macrophages expriment toutes les molécules importantes : CD 14, les molécules HLA de classe II (DR, DQ et DP) ainsi que des récepteurs Pc et CD4. L'antigène CD68 est exprimé à l'intérieur de la cellule. Les macrophages sécrètent divers médiateurs et cytokines dont le TNF-a et l'IL-1. Ils sécrètent également des cytokines anti-inflammatoires telles que le TGF-(3 et l'IL-10, qui semblent avoir peu d'effets. En culture cellulaire, les macrophages montrent une activité importante de phagocytose et de chimiotactisme.

B. Cellules activées de la membrane synoviale rhumatoïde

Les macrophages activés peuvent avoir plusieurs aspects : des cellules oligodendritiques exprimant des molécules HLA de classe II (1.), et des cellules géantes CD14[4'] s'accumulant dans des structures similaires aux granulomes (2.). Les fibroblastes synoviaux montrent une expression anormale d'HLA de classe II et une forme d'étoile typique (3.). Ils ne doivent pas être confondus avec les cellules dendritiques également trouvées dans la membrane synoviale rhumatoïde.

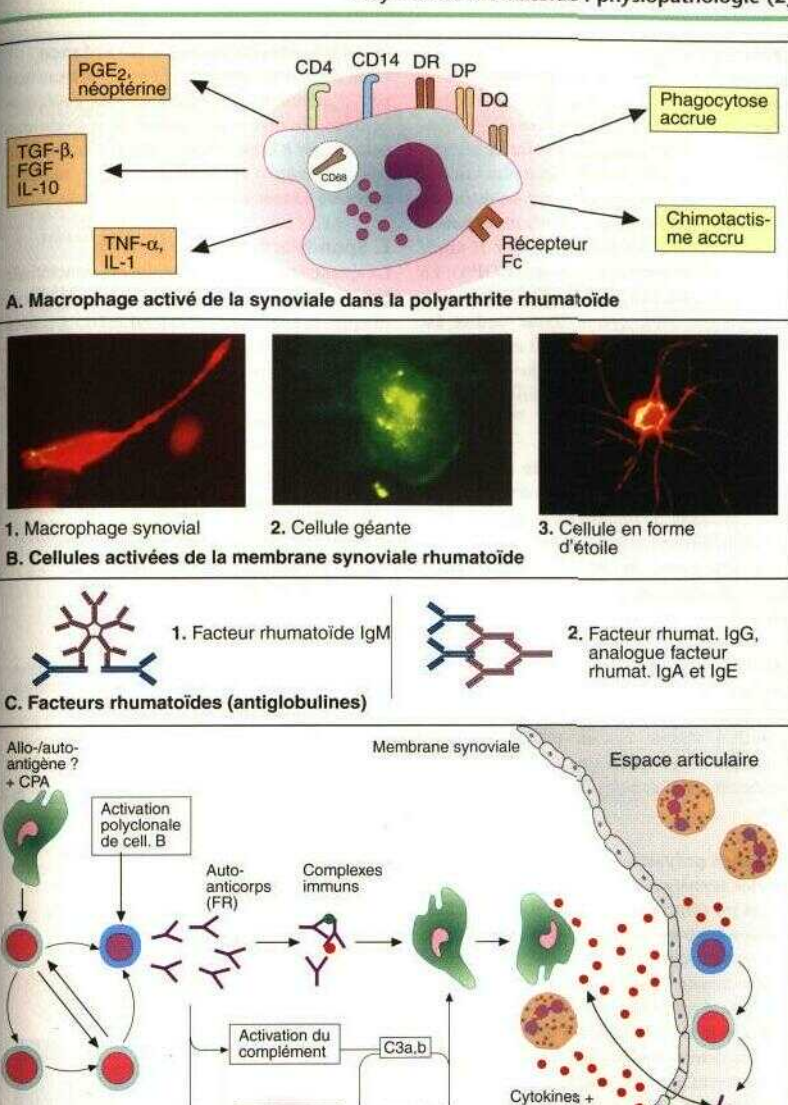
C. Facteurs rhumatoïdes (antiglobulines)

Les facteurs rhumatoïdes sont des immunoglobulines spécifiques de la partie Fc des molécules IgG. Ils représentent donc un cas exemplaire de phénomène auto-immun puisqu'un anticorps est dirigé contre ses semblables *(antiglobulines)*. Les FR sont aussi retrouvés physiologiquement ; ils semblent amplifier le stade précoce de la réponse humorale anti-infectieuse de façon non spécifique, par exemple dans des cas d'endocardite avec une réponse immune massive. Dans le contexte d'une PR, on observe une production accrue de FR, accompagnée d'une maturation d'affinité pathologique (PR de type IgG) ; la cause de cette production accrue de FR reste inconnue.

Bien que présents dans certaines autres maladies, les FR restent les signes humoraux primordiaux de la PR. *Le facteur rhumatoïde de type IgM* est facile à détecter puisque quelques-uns de ses sites de fixation à l'IgG restent libres (1.). Les *FR de type IgG* forment de grands complexes immuns, difficilement dissociables et impossibles à détecter par les tests classiques (2.).

D. Perturbation de la régulation des cellules B

Des perturbations inconnues au niveau de la présentation antigénique et de la régulation provoquent la production du FR par les lymphocytes B. Suite à la formation de complexes immuns, le complément est activé, et un relargage de fragments chimiotactiques du complément et une vascularite se produisent. Ces événements induisent le relargage de cytokines et de médiateurs inflammatoires dans les tissus qui attirent les granulocytes et les macrophages participant à l'inflammation destructrice. Ces mécanismes semblent dominer dans les lésions vasculaires extra-articulaires accompagnant la **PR.**



D. Perturbation de la régulation des cellules B

Pathologies

A. Formes cliniques

On connaît plusieurs formes de polyarthrite juvénile (PJ). Parmi les *formes polyarticulaires,* on distingue une forme séronégative (FR^{-}) débutant chez les enfants jeunes et une forme séropositive (FR$^{4'}$) diagnostiquée de façon plus tardive. Parmi *les formes oligo-articulaires,* on distingue également un *type 1 précoce (early onset pauci-articular arthritis,* **EOPA)** et un *type II tardif (late onset pauci-articular arthritis,* **LOPA).** La forme précoce est caractérisée par des anticorps antinucléaires, alors que la forme tardive est associée à l'antigène HLA-B27. Il existe également une *polyarthrite chronique juvénile systémique (maladie de Still),* caractérisée par des atteintes importantes d'organes.

B. Forme systémique (maladie de Still)

La maladie de Still se présente sous une forme dramatique avec de nombreux symptômes cliniques. On observe typiquement un exanthème fugace, une fièvre élevée jusqu'à 41 °C, une atteinte des séreuses avec épanchement pleural et péricardique ainsi qu'une hépatosplénomégalie. La formule sanguine montre une importante hyperieucocytose avec apparition de formes immatures, qui peut faire suspecter une leucémie en présence de lymphadénopathies fréquentes. L'arthrite est en général de type symétrique et périphérique, accompagnée de gonflements et d'atteintes fonctionnelles importantes.

C. Formes polyarticulaires

La forme séronégative commence à l'âge de 2 à 5 ans et est caractérisée par une atteinte de l'articulation temporo-maxillaire et par une polyarthrite symétrique. Les atteintes épiphysaires peuvent mener à une longueur différente des extrémités. La maladie atteint surtout les filles. Les analyses de laboratoire sont peu informatives. On détecte parfois des AAN. La maladie guérit souvent après la puberté.

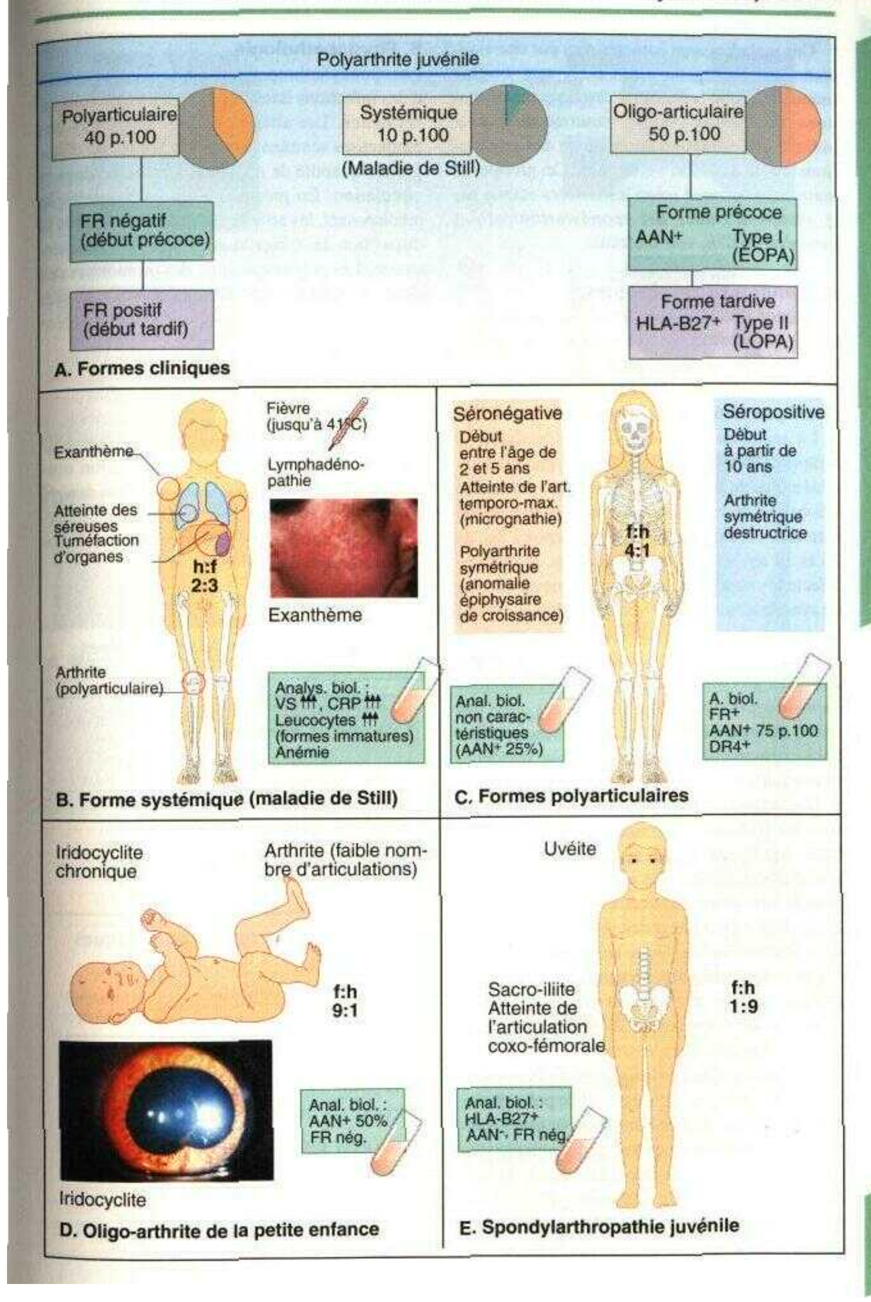
La forme *polyarticulaire FR^{+}* (ou *early onset rheumatoid arthritis}* commence après l'âge de 10 ans et ne diffère pas de la PR séropositive des adultes. Elle évolue souvent de manière sévère avec des arthrites symétriques destructrices. Les patients sont FR$^{4'}$ et AAN$^{4'}$ et portent souvent l'allèle **HLA-DR4.**

0. Oligo-arthrite de la petite enfance

Cette maladie des jeunes enfants montre souvent peu d'atteintes articulaires et une évolution bénigne. En revanche, l'iridocyclite chronique peut mener à la perte de la vision. On retrouve des anticorps antinucléaires. La maladie concerne surtout les filles.

E. Spondylarthropathie juvénile

La Spondylarthropathie juvénile est caractérisée par une inflammation des articulations sacro-iliaques et coxo-fémorales ou d'autres grandes articulations. Elle atteint surtout les garçons. Les patients sont typiquement HLA-B27$^{'1'}$ alors que le FR et les AAN sont négatifs. Le pronostic est variable, la maladie peut guérir après la puberté ou se transformer en maladie de Bechterew typique.



Polyarthrite juvénile
Polyarticulaire 40 p.100
Systémique 10 p.100
(Maladie de Still)
Oligo-articulaire 50 p.100
FR négatif (début précoce)
FR positif (début tardif)
Forme précoce AAN+ Type I (EOPA)
Forme tardive HLA-B27+ Type II (LOPA)
A. Formes cliniques
Fièvre (jusqu'à 41°C)
Lymphadénopathie
Exanthème
Atteinte des séreuses
Tuméfaction d'organes
h:f 2:3
Exanthème
Arthrite (polyarticulaire)
Analys. biol. : VS ↑↑↑, CRP ↑↑↑ Leucocytes ↑↑↑ (formes immatures) Anémie
B. Forme systémique (maladie de Still)
Séronégative
Début entre l'âge de 2 et 5 ans
Atteinte de l'art. temporo-max. (micrognathie)
Polyarthrite symétrique (anomalie épiphysaire de croissance)
f:h 4:1
Séropositive
Début à partir de 10 ans
Arthrite symétrique destructrice
Anal. biol. non caractéristiques (AAN+ 25%)
A. biol. FR+ AAN+ 75 p.100 DR4+
C. Formes polyarticulaires
Iridocyclite chronique
Arthrite (faible nombre d'articulations)
f:h 9:1
Anal. biol. : AAN+ 50% FR nég.
Iridocyclite
D. Oligo-arthrite de la petite enfance
Uvéite
Sacro-iliite
Atteinte de l'articulation coxo-fémorale
f:h 1:9
Anal. biol. : HLA-B27+ AAN-, FR nég.
E. Spondylarthropathie juvénile

Ces maladies sont caractérisées par une association à l'antigène HLA-B27, une origine immunologique probable et certaines manifestations cliniques. Le terme *spondylarthropathie* indique une atteinte prédominante des articulations de la colonne vertébrale. Ce groupe **de** maladies est classé selon les critères établis **par** le *groupe d'études des spondylarthropathies européen (GESE, voir* tableau).

A. Manifestations cliniques

Le groupe réunit la spondylarthrite ankylosante (SpA), les arthrites réactionnelles (Ar), le rhumatisme psoriasique ainsi que les arthrites accompagnant les maladies inflammatoires intestinales chroniques *(inflammatory bowel disease*, **IBD).**

La *spondylarthrite ankylownte (maladie* **de** *Strùmpell-Marie)* est une maladie inflammatoire systémique du squelette axial ainsi que des articulations et parfois des organes internes. Elle atteint surtout les hommes et se manifeste entre l'âge **de** 15 et 30 ans. Outre les articulations, la maladie affecte les structures fibro-cartilagineuses à type de synchondroses, les disques et les insertions des tendons et des ligaments. L'évolution est chronique et progressive. La maladie affecte obligatoirement la colonne vertébrale et les articulations sacro-iliaques, dans 25 p. 100 des cas aussi **des** articulations périphériques. Parmi les manifestations extra-articulaires, notons l'uvéite antérieure (iridocyclite), l'urétrite et la prostatite.

Les *arthrites réactionnelles* se développent souvent après une infection intestinale ou urétrale. Après une phase de latence de 10 à 30 jours, une oligo-arthrite avec atteinte de 2 à 4 articulations des extrémités inférieures se développe. Les articulations des genoux et des pieds sont caractéristiques. Outre les symptômes cutanés (kératodermie blénorragique) *(voir* photographie), on observe souvent une conjonctivite et une iridocyclite (triade de Reiter : arthrite, urétrite, conjonctivite).

Le *rhumatisme psoriasique* peut commencer sous forme de mono-, d'oligo- ou de polyarthrite. Dans les stades avancés, on observe une évolution polyarticulaire avec atteinte des articulations interphalangiennes distales des doigts et des orteils, mais aussi des articulations sacro-iliaques et intervertébrales. L'atteinte de toutes les articulations d'un doigt ou d'un orteil est typique.

B. Physiopathologie

Les spondylarthropathies sont souvent associées à des infections intestinales ou à des urétrites ou cervicites. Les altérations inflammatoires des muqueuses semblent mener à la libération d'une grande quantité de matériel antigénique dans la circulation. En présence d'un fond génétique prédisposant, les arthrites se manifestent après la disparition des symptômes de la maladie déclenchante. Les polymorphismes des promoteurs des gènes de cytokines pro-inflammatoires semblent influer sur l'évolution clinique *(modificateurs génétiques).*

C. Fréquence de l'antigène HLA-B27

Quatre-vingt-dix à 95 p. 100 des patients avec une SpA sont porteurs de l'antigène HLA-B27 alors que la fréquence dans la population normale est de 8 à 10 p. 100. Selon certaines études, jusqu'à 20 p. 100 des individus **HLA-B27⁺** développeraient une SpA ou une autre spondylarthropathie au cours de leur vie.

Classification des spondylarthropathies selon le GESE

1. Douleurs dorsales ou Synovites – asymétriques, ou – préférentiellement des extrémités inférieures
2. Au moins une des caractéristiques suivantes : – antécédents familiaux – psoriasis – maladies inflammatoires intestinales – urétrite, cervicite ou diarrhée aiguë au cours du mois précédant l'arthrite – douleur profonde des deux muscles grands fessiers – enthésopathie – arthrite sacro-iliaque

Arthrite axiale et périphér.

Ankylose

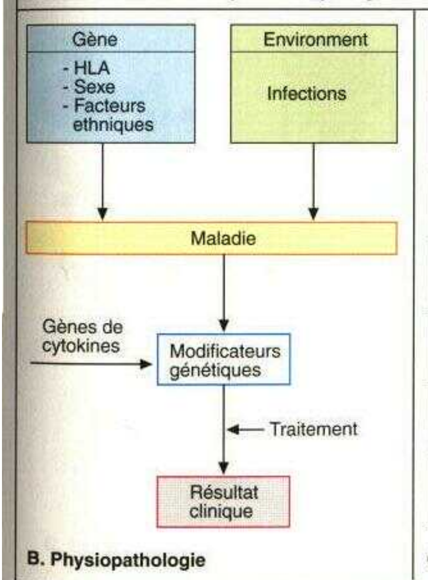
Balanite/ urétrite

Entéropathie/ diarrhée

Enthéso-pathie

Kératodermie

A. Manifestations cliniques des spondylarthropathies



B. Physiopathologie

Spondylarthrite ankylosante	95 p.100
Syndrome de Reiter (forme classique)	80 p.100
Spondylarthropathie non différenciée	70 p.100
Arthrite avec IBD	25 p.100
Rhum. psoriasique	25 p.100
Arthrite réactionnelle	20-80 p.100
Population normale	8-10 p.100

C. Fréquence de l'allèle HLA-B27

Trois modèles expliquant le rôle de HLA-B27 dans la physiopathologie des spondylarthropathies sont actuellement discutés :

A. Mimétisme moléculaire

Cette hypothèse - ainsi que la suivante de la tolérance - postule une forte similarité structurelle entre les régions polymorphes de l'antigène HLA-B27 et certains pathogènes bactériens. Lors d'une infection, les antigènes bactériens sont reconnus comme étrangers et déclenchent une réponse immunitaire adéquate. À cause de sa similarité structurelle, HLA-B27 est dès lors traité également comme étranger. La réponse immunitaire se dirige donc contre les propres tissus et provoque la spondylarthropathie.

B. «Tolérance»

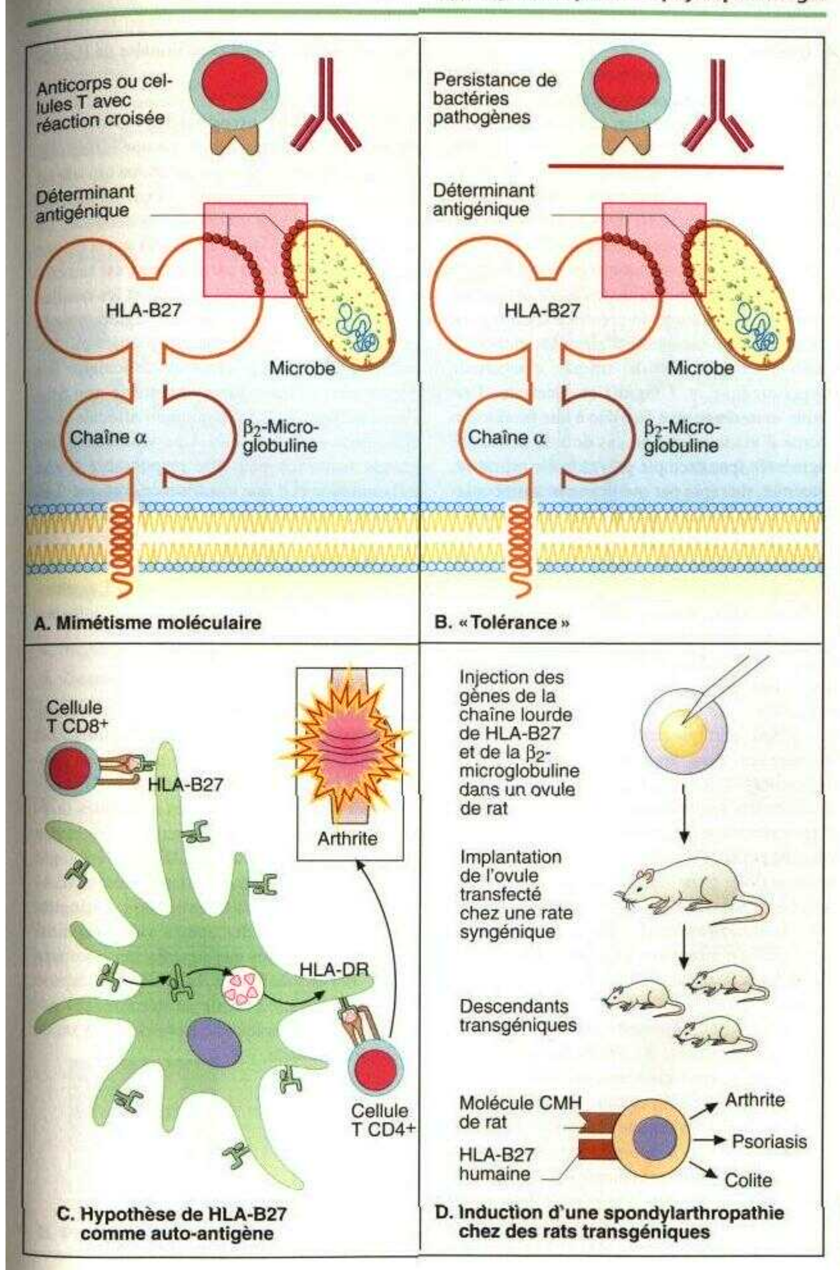
Ce modèle part d'une hypothèse similaire. Dans ce scénario, la similarité structurelle entre HLA-B27 et le pathogène n'a pas pour résultat une évolution auto-agressive, mais elle produit une tolérance vis-à-vis des antigènes bactériens. Les pathogènes persistent donc dans l'articulation et ne peuvent être éliminés par le système immunitaire. Une infection inflammatoire chronique provoquée par les bactéries conduit à une arthrite.

C. Hypothèse de HLA-B27 comme auto-antigène

Ce modèle récent postule que HLA-B27 ne présente pas un peptide arthritogène mais qu'il sert lui-même d'auto-antigène déclenchant la cascade inflammatoire. HLA-B27 serait dégradé au sein de la cellule en peptides puis présenté par les molécules HLA-DR aux cellules T CD4$^{4'}$ arthritogènes. Ces dernières provoquent l'arthrite.

D. Induction d'une spondylarthropathie chez des rats transgéniques

Des expériences effectuées chez des rats transgéniques démontrent le rôle direct de l'antigène HLA-B27. Ces animaux furent générés par l'introduction des gènes HLA-B27 et de la β_2-microglobuline humaine dans des ovules de rates implantés par la suite chez des rates pseudo-enceintes. La descendance transgénique montra des manifestations similaires aux spondylarthropathies humaines associées à HLA-B27. On observa une arthrite, un psoriasis, une colite et des altérations des ongles. Les animaux élevés dans un environnement aseptisé ne développèrent aucune manifestation, ce qui souligne clairement le rôle des infections dans la physiopathologie des spondylarthropathies.


Anticorps ou cellules T avec réaction croisée
Déterminant antigénique
HLA-B27
Microbe
Chaîne α
β2-Microglobuline
A. Mimétisme moléculaire
Persistance de bactéries pathogènes
Déterminant antigénique
HLA-B27
Microbe
Chaîne α
β2-Microglobuline
B. « Tolérance »
Cellule T CD8+
HLA-B27
Arthrite
HLA-DR
Cellule T CD4+
C. Hypothèse de HLA-B27 comme auto-antigène
Injection des gènes de la chaîne lourde de HLA-B27 et de la β2-microglobuline dans un ovule de rat
Implantation de l'ovule transfecté chez une rate syngénique
Descendants transgéniques
Molécule CMH de rat
HLA-B27 humaine
Arthrite
Psoriasis
Colite
D. Induction d'une spondylarthropathie chez des rats transgéniques

A. Goutte

Dans la *goutte idiopathique*, une ingestion importante de bases punques avec les aliments conduit à une accumulation et à la formation de dépôts d'acide urique dans l'organisme en présence d'une prédisposition génétique. Les cristaux d'urate se déposent surtout au niveau des articulations, mais aussi dans le cartilage et le tissu conjonctifde façon systémique.

1. Certains patients montrent une réduction héréditaire de l'élimination de l'acide urique qui reste asymptomatique en présence d'un régime normal. Après ingestion d'aliments riches en bases puriques, l'acide urique s'accumule (hyperuricémie > 7 mg/dl) et précipite. Une goutte secondaire peut être due à une production accrue d'acide urique en cas de lyse cellulaire augmentée (par exemple polyglobulie primitive, leucémie, thérapie par médicament antinéoplasique ou irradiation) ou à une diminution de son élimination (par exemple tubulopathie ou compétition tubulaire par l'acide lactique, corps cétonique ou diurétique).

2. Les cristaux d'urate précipitent préférentiellement dans les articulations des extrémités inférieures (articulations métatarsophalangiennes du gros orteil, genoux) et provoquent une réaction inflammatoire. Les granulocytes phagocytent les dépôts uratiques mais sont incapables de les dégrader dans les lysosomes. Les cristaux endommagent les membranes lysosomiales des granulocytes et conduisent ainsi à un relargage d'enzymes et de médiateurs inflammatoires. La crise de goutte s'alimente elle-même. Le traitement a donc pour but de limiter la réaction inflammatoire. Cela est accompli par la colchicine, un poison fusorial qui bloque les mitoses cellulaires en métaphase et inhibe également la locomotion des granulocytes en fixant le cytosquelette.

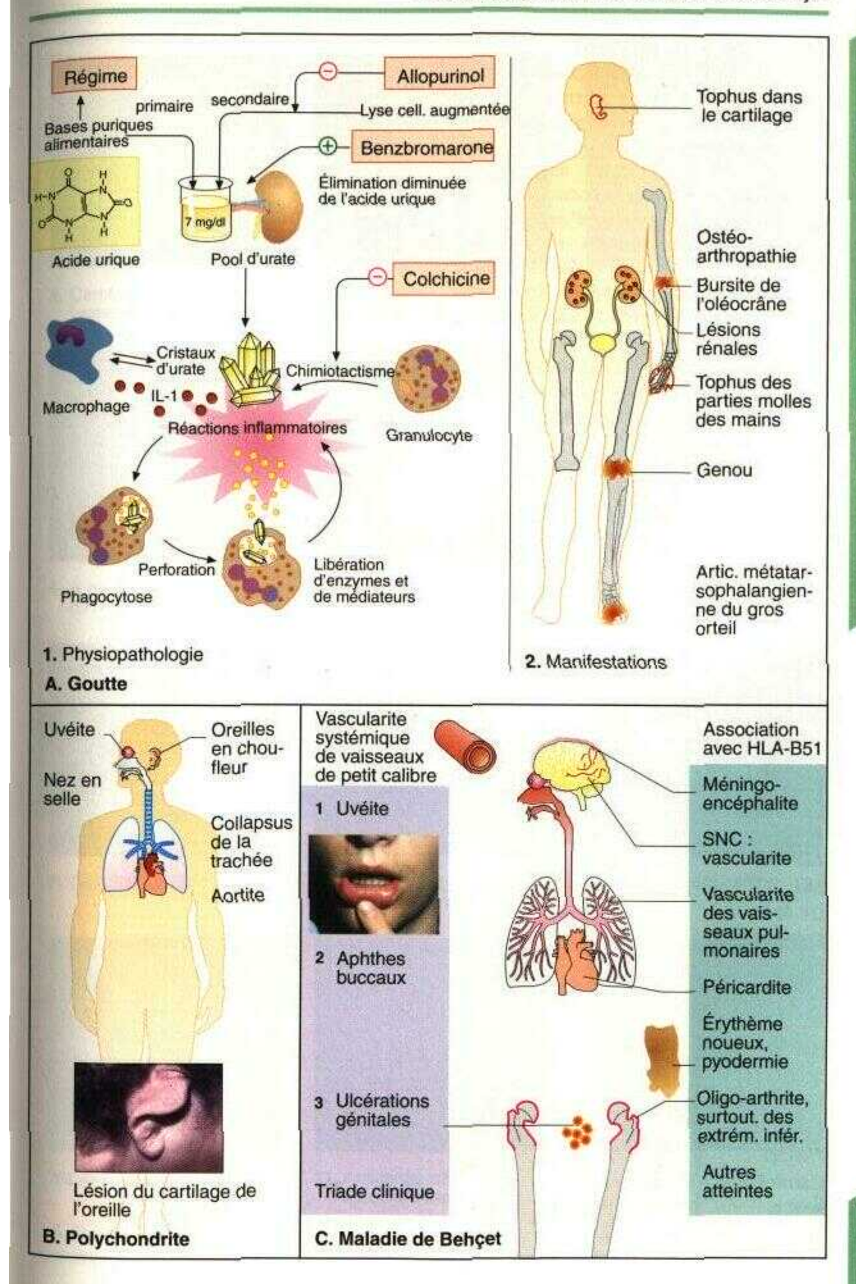
La *goutte chronique* est caractérisée par des dépôts uratiques dans les parties molles (conque de l'oreille, talons), dans les os (surtout à proximité des articulations) et dans les reins (2.). La prophylaxie repose sur une réduction de l'uricémie, qui peut être accomplie par des mesures diététiques ou médicamenteuses. L'allopurinol inhibe la xanthine oxydase et donc la production de l'acide urique, alors que le benzbromarone augmente l'élimination urinaire de l'acide urique.

B. Polychondrite atrophiante

La polychondrite atrophiante est une inflammation du cartilage d'étiologie inconnue qui atteint les oreilles, le nez et la trachée et qui est souvent accompagnée d'une vascularite systémique. La maladie se manifeste entre 40 et 60 ans et évolue par poussées. Le tissu cartilagineux est tuméfié et le nez prend un aspect en selle et les oreilles en chou-fleur. Les anneaux cartilagineux de la trachée perdent leur rigidité, provoquant un stndor respiratoire. Le cartilage articulaire est atteint sous forme d'une polyarthrite non érosive. Les yeux sont fréquemment affectés avec épisclérite, irite et uvéite. Une vascularite des grands vaisseaux peut être responsable d'une inflammation et d'une insuffisance aortique. Les constantes inflammatoires du sang sont élevées en l'absence d'anticorps antinucléaires. Lors d'une poussée, on traite avec de la prednisolone associée, en cas d'évolution sévère, à l'azathioprine, au cyclophosphamide ou à la ciclosporine A.

C. Maladie de Behçet

La maladie de Behçet désigne une vascularite systémique des petits vaisseaux se manifestant par la triade symptomatique : ulcérations aphteuses buccales et génitales, et uvéite. Il existe rarement une oligo-arthrite des extrémités inférieures ainsi qu'une angéite pulmonaire et des manifestations cérébro-vasculaires. L'étiologie est inconnue. La maladie est associée à HLA-B51. Le diagnostic différentiel doit distinguer les aphtes buccaux des aphtes vulgaires ainsi que de ceux associés aux vascularites immunes et à la maladie de Crohn. Le traitement repose sur l'administration locale de stéroïdes et l'administration systémique de ciclosporine A ou de cyclophosphamide.

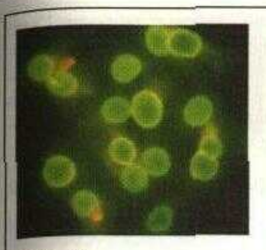

Régime
primaire
secondaire
Allopurinol
Lyse cell. augmentée
Bases puriques alimentaires
Benzbromarone
Élimination diminuée de l'acide urique
7 mg/dl
Acide urique
Pool d'urate
Colchicine
Cristaux d'urate
Chimiotactisme
Macrophage
IL-1
Réactions inflammatoires
Granulocyte
Perforation
Phagocytose
Libération d'enzymes et de médiateurs
1. Physiopathologie
Tophus dans le cartilage
Ostéo-arthropathie
Bursite de l'oléocrâne
Lésions rénales
Tophus des parties molles des mains
Genou
Artic. métatarsophalangienne du gros orteil
2. Manifestations
A. Goutte
Uvéite
Oreilles en chou-fleur
Nez en selle
Collapsus de la trachée
Aortite
Lésion du cartilage de l'oreille
B. Polychondrite
Vascularite systémique de vaisseaux de petit calibre
1 Uvéite
2 Aphthes buccaux
3 Ulcérations génitales
Triade clinique
Association avec HLA-B51
Méningo-encéphalite
SNC : vascularite
Vascularite des vaisseaux pulmonaires
Péricardite
Érythème noueux, pyodermie
Oligo-arthrite, surtout. des extrém. infér.
Autres atteintes
C. Maladie de Behçet

A. Profils des auto-anticorps

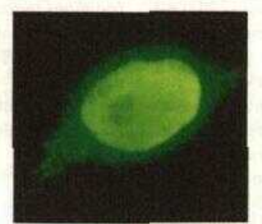
Les maladies auto-immunes systémiques sont associées à certains auto-anticorps qui donnent des profils typiques lors de colorations par immunofluorescence indirecte *(voir* p. 75B). Ces profils permettent fréquemment une première classification des antigènes reconnus et des maladies associées. Des profils d'auto-anticorps typiques sont principalement associés aux connectivités. Ce groupe de maladies reunit le *lupus érythénmteux disséminé ÇLED),* le *syndrome de Gougerot-Sjögren*, la *sclérodermie,* la *polymyosite/dermatomyosite* et la *connectivité mixte* (CM, ou *mixed connective tissue disease***).** Les antigènes reconnus par les auto-anticorps sont principalement des composantes du noyau et du cytoplasme impliquées dans le traitement de l'information génétique. Les divers profils et les associations aux maladies sont résumés dans le tableau 3 de l'annexe (« Profils d'auto-anticorps antinucléaires dans les maladies rhumato'ides », *voir* p. 249) et dans le tableau ci-dessous *(voir aussi* tableau 4 p. 250).

Interprétation des auto-anticorps dans le diagnostic des maladies auto-immunes

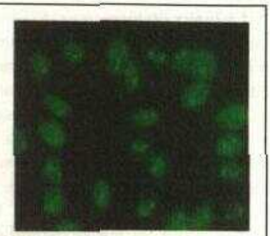
Diagnostic : Auto-anticorps	LED	CM	Sclérodermie	Myosites	Syndrome de Sjögren	Polyarthrite rhumatoïde	Vascularites primitives	Syndrome des Ac antiphospholipides
AAN	+++	+++	+++	+	+++	+	+	+
ADNdb	+++	-	-	-	-	-	-	-
SM	++	-	-	-	-	-	-	-
U1-RNP	+	+++	+	+	-	-	-	-
P ribosomique	++	-	-	-	-	-	-	-
PCNA	+	-	-	-	-	-	-	-
Ro	++	+	+	-	+++	+	-	-
La	++	+	+	-	+++	+	-	-
RA33	++	++	-	-	+	++	-	-
Scl70	-	-	+++	-	-	-	-	-
Centromère	-	-	+++	-	-	-	-	-
Jo1	-	-	-	++	-	-	-	-
PM-Scl	-	-	+	+	-	-	-	-
Cardiolipine	+++	+	+	-	+	+	-	+++
ANCA	-		-	-	-	-	+++	-
FR	++	+	+	+	+++	+++	+	-



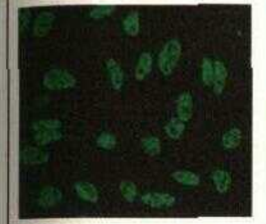
1. Cerclé
(agrand. × 150 ; anti-ADN)



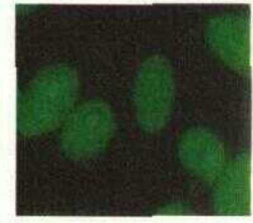
2. Homogène
(agrand. × 435 ; anti-ADN)



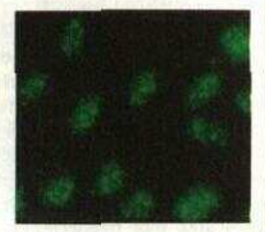
3. Nucléolaire
(par ex. fibrillarine)



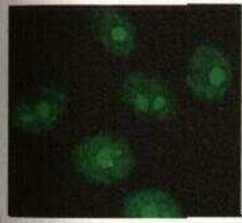
4. À granules larges
(U1-RNP/SM)



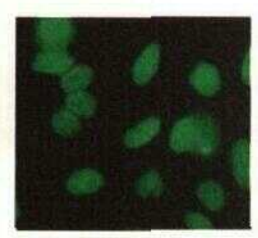
5. À granules fins
(Ro/La)



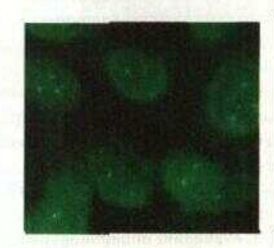
6. Anticorps
anticentromère



7. Type PM-Scl



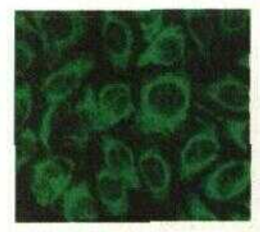
8. Anticorps dirigés contre
l'appareil fusorial



9. Anticorps anti-coiline



10. Anticorps anti-PCNA



11. Anticorps anti-
mitochondries



12. Anticorps anti-Jo1

A. Profils des auto-anticorps

Le *lupus éryïhémateux disséminé* (LED) est une maladie inflammatoire auto-immune systémique chronique qui évolue par poussées et atteint un grand nombre d'organes. Les auto-anticorps spécifiques des composantes du noyau sont typiquement positifs. Les femmes sont atteintes dix fois plus fréquemment que les hommes. Les symptômes initiaux se manifestent habituellement entre l'âge de 15 et 30 ans. Comme pour les autres pathologies rhumatismales, l'ACR a établi un catalogue de critères permettant la classification de la maladie *(voir* tableau 5, p. 251).

A. Manifestations cliniques du LED

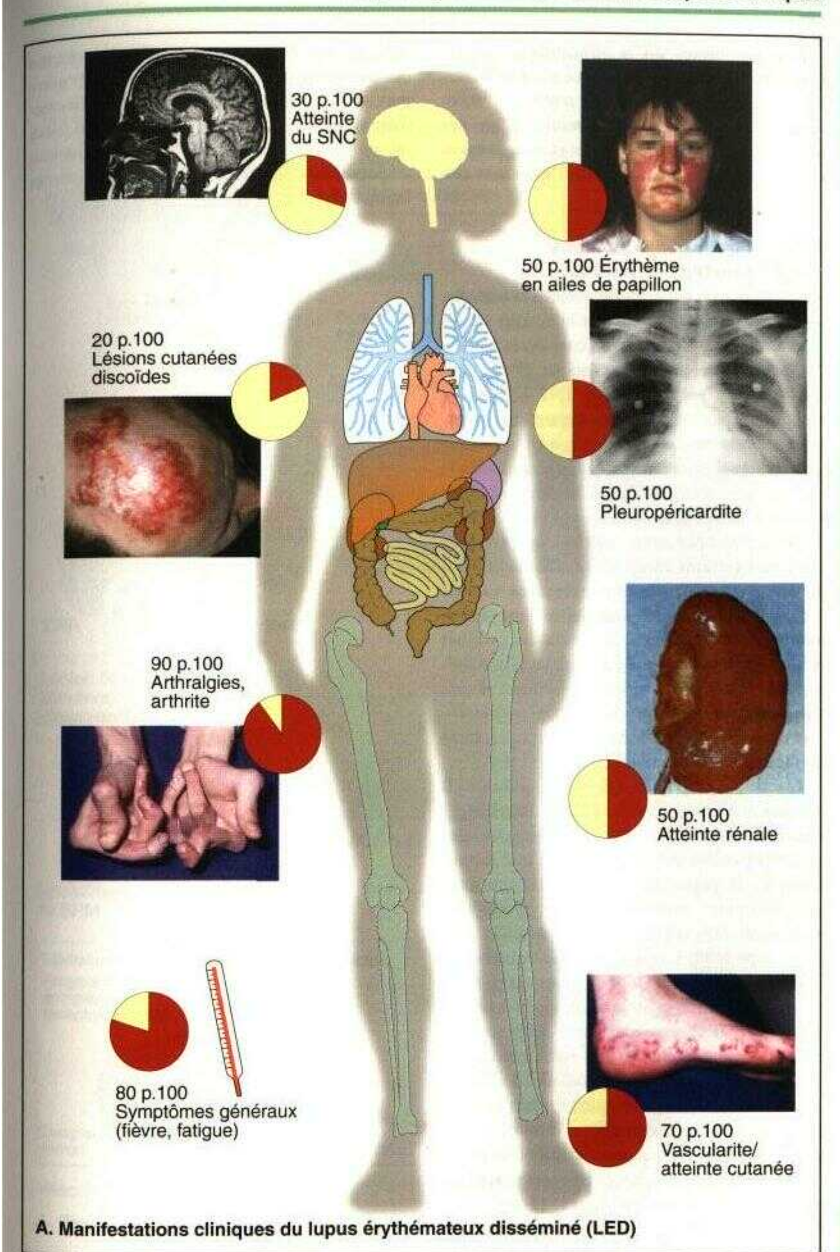
La présentation clinique varie selon les organes affectés. Initialement, les manifestations cutanées présentes chez 70 p. 100 des patients dominent. Cinquante pour cent développent un érythème en ailes de papillon typique, 20 p. 100 des infections cutanées discoïdes. Les lésions vasculaires sont fréquentes. La plupart des malades souffrent d'arthralgies bien que les déformations articulaires importantes (arthrite de Jaccoud, *voir* photographie) avec subluxation sans destruction osseuse soient rares. L'atteinte rénale (néphrites lupiques), du système nerveux central (crises épileptiques ou ischémiques en cas d'anticorps antiphospholipides) ou des séreuses (pleuropéricardites) conditionnent le pronostic. Pendant une poussée, on constate de la fièvre et une fatigue comme symptômes généraux.

L'évaluation immunologique inclut l'analyse fine des anticorps antinucléaires dont les divers types sont associés à des affections d'organes distinctes. Les anticorps dirigés contre l'ADN sont pathognomoniques.

Le choix du traitement dépend de la sévérité de la maladie et des organes atteints. Les glucocorticoïdes et les antipaludéens à faibles doses peuvent suffire pour traiter les formes bénignes. Ces médicaments sont efficaces pour traiter les manifestations cutanées et diminuent la fréquence des poussées. Les formes aiguës nécessitent l'administration de fortes doses de stéroïdes en bolus. En cas d'atteinte sévère d'organes (par exemple glomérulonéphrite diffuse ou lupus neuropsychiatrique), un traitement intraveineux par le cyclophosphamide est indiqué ; les manifestations moins sévères sont traitées par l'azathioprine. Les approches thérapeutiques expérimentales incluent l'utilisation d'anticorps monoclonaux (par exemple anti-CD4), la méthode d'immuno-adsorption et enfin l'autogreffe de cellules souches *(voir p.* 147B).

Critères de classification du LED selon l'ACR

Critères
Érythème à ailes de papillons
Éruption de lupus discoïde
Photosensibilité
Ulcérations des muqueuses
Pleurésie ou péricardite
Glomérulonéphrite
Atteintes neurologiques
Atteintes hématologiques
Désordres immunologiques
Anticorps anti-nucléaires à un titre anormal
La présence simultanée ou séquentielle de 4 critères ou plus définissent le diagnostic de LED



A. Manifestations cliniques du lupus érythémateux disséminé (LED)

Les hypothèses sur la physiopathologie du LED sont aussi nombreuses que ses manifestations cliniques. Bien que les nombreux auto-anticorps se trouvent au premier plan des phénomènes biologiques, on constate également une perturbation considérable de l'immunité cellulaire.

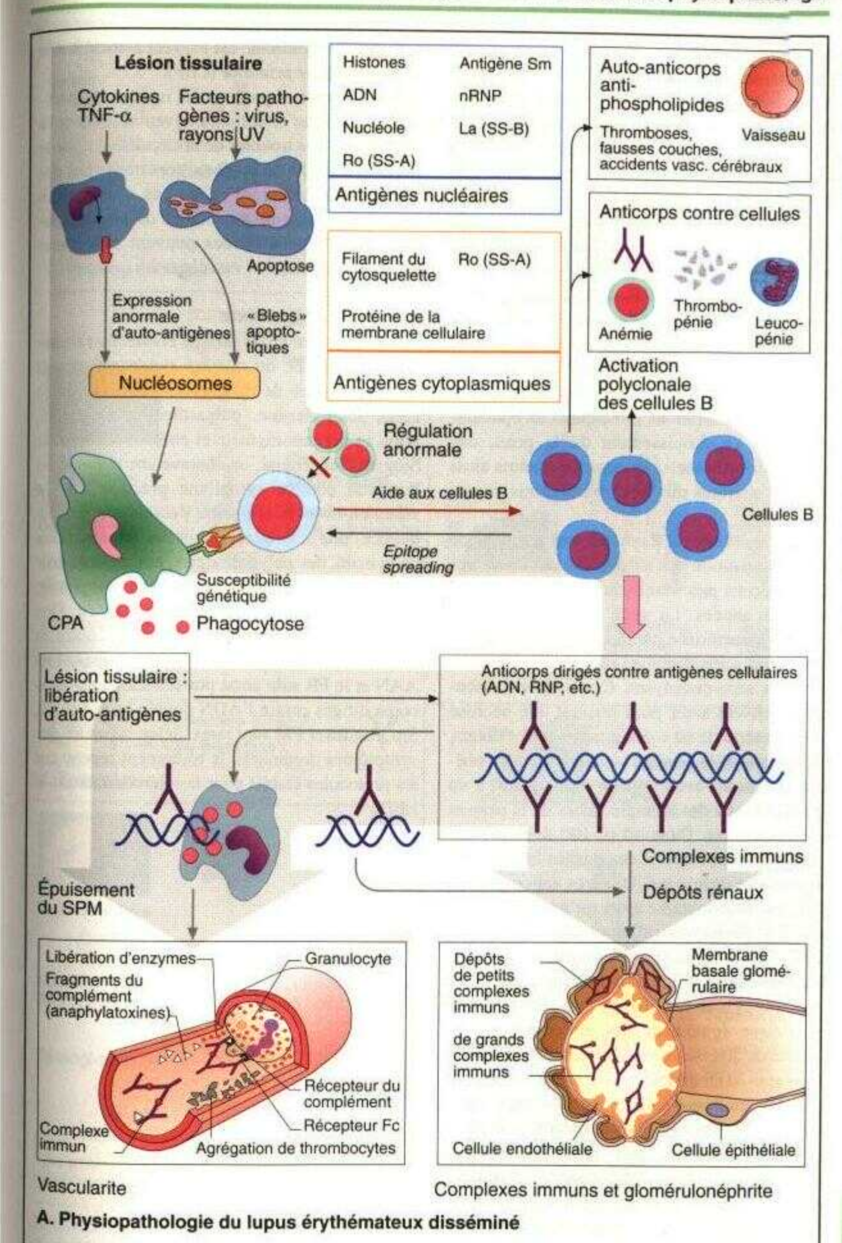
A. Physiopathologie du lupus érythémateux disséminé

Au début des processus aboutissant à la maladie, une lésion tissulaire a lieu. Des infections virales mais aussi les rayons UV sont considérés comme des facteurs déclenchant la maladie. D'une part, les cytokines, par exemple le TNF-α, libérées lors des lésions induisent une présentation anormale d'auto-antigènes. Des antigènes nucléaires (par exemple l'antigène RO) sont présentés à la surface, par exemple des kératinocytes. Sous certaines influences pathogènes, les cellules apoptotiques libèrent les « blebs » apoptotiques contenant certains antigènes nucléaires et cytoplasmiques. Ainsi des auto-antigènes sont-ils présentés aux cellules T auxiliaires ; une perturbation des mécanismes de régulation pourrait contribuer à une perte de la tolérance périphérique. Les cellules T aident les cellules B qui, elles, présentent d'autres auto-antigènes, induisant ainsi un élargissement de la réponse auto-immune *(epitope spreading).*

L'activation polyclonale des cellules B entraîne une production d'auto-anticorps dirigés contre les cellules du système hématopoïétique, ce qui provoque une leucopénie et une thrombopénie. Il existe aussi un syndrome antiphospholipide secondaire avec production d'auto-anticorps contre des phospholipides et la β_2-glycoprotéine 1, responsable de thromboses, d'ischémies cérébrales et de fausses couches.

La formation de complexes immuns entre des antigènes cellulaires (surtout l'ADN double brin) et des auto-anticorps anti-ADN contribue à la physiopathologie de la maladie. Le grand nombre de complexes immuns formés dépasse la capacité de phagocytose et d'élimination du système phagocytaire mononucléaire (SPM).

Une partie des complexes immuns sont déposés dans les parois vasculaires, responsables d'une vascularite. Après activation du complément, on observe une agrégation de thrombocytes et de leucocytes, qui entraîne l'occlusion des vaisseaux et des lésions tissulaires. D'autre part, des dépôts de complexes immuns se forment dans plusieurs parties du glomérule (tissu mésangial, sous-endothélial et sous-épithélial), responsables des différentes **formes de néphrites** lupiques *(voir* p. 208).



A. Physiopathologie du lupus érythémateux disséminé

A. Sclérodermie

La sclérodermie est une fibrose du tissu conjonctif qui atteint de préférence la peau, les vaisseaux, les poumons, la plèvre, le myocarde et le péricarde et enfin l'œsophage et l'intestin. L'étiologie de cette maladie systémique est inconnue.

1. Dans le tissu atteint, on retrouve des cellules T CD4 activées qui stimulent la synthèse du collagène par les fibroblastes par l'intermédiaire de l'IL-1 et de l'IL-2. Les dépôts anormaux de collagène dans l'espace extracellulaire induisent une sclérose du tissu conjonctif et, dans le cas des vaisseaux, des lésions endothéliales et une prolifération de l'intima avec sténose. Ces altérations provoquent un épaississement et un durcissement de la peau, des troubles fonctionnels des organes atteints ainsi que des infarctus dus aux oblitérations vasculaires.

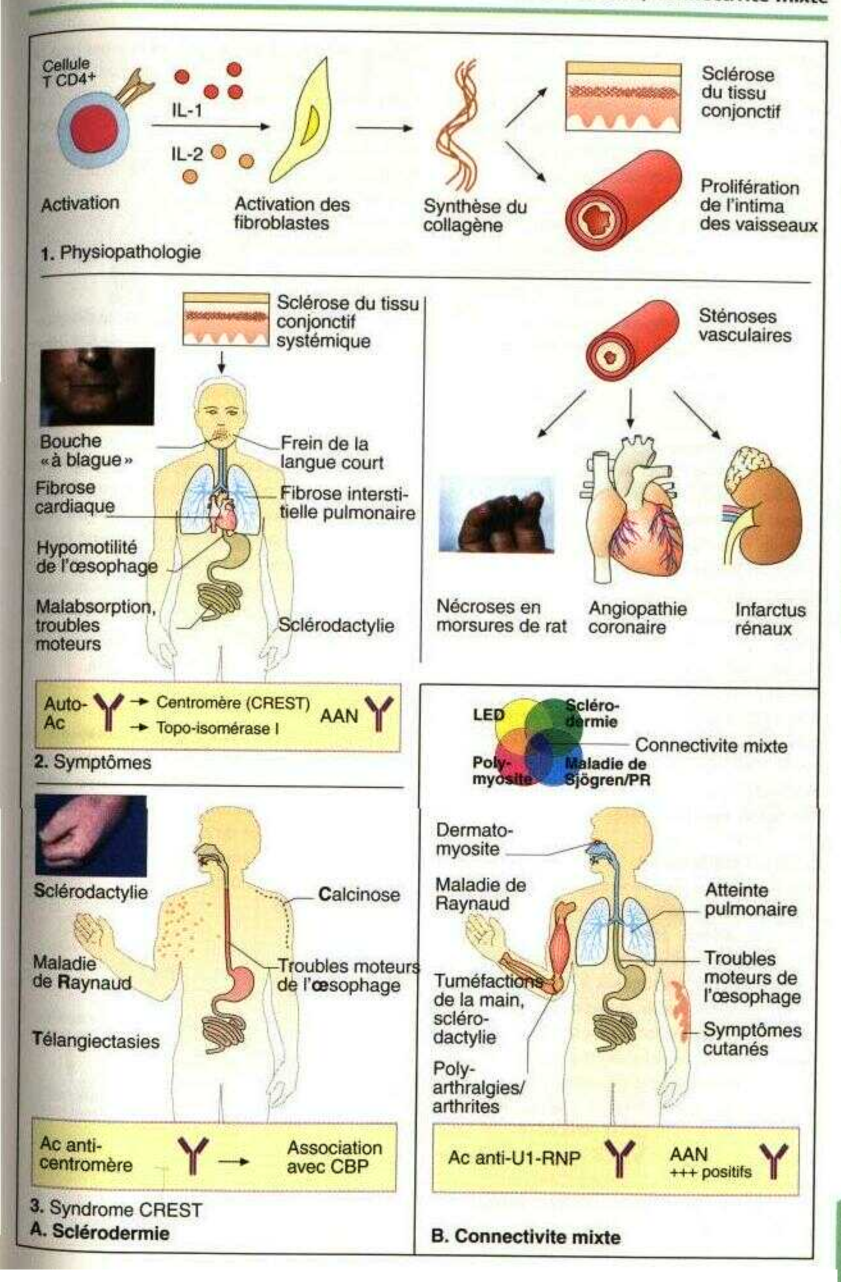
2. Le *syndrome de Raynaud,* une anomalie de la vascularisation des extrémités, est un symptôme précoce précédant souvent la maladie de plusieurs années. La suite de l'évolution est d'abord caractérisée par des œdèmes indolents suivi d'une sclérodactylie («doigts de madone») avec des acro-ostéolyses. Ces troubles vasculaires peuvent avoir pour résultat une nécrose en « morsures de rat » des extrémités des doigts. La sclérose de la peau du visage mène à un phénotype typique avec bouche « à blague », à un nez pointu et à des télangiectasies de la peau et des muqueuses. Dans 40 p. 100 des cas, une fibrose du myocarde et des parties basales des poumons se développe. D'autres anticorps sont typiques de la maladie alors qu'une augmentation des constantes inflammatoires générales (CRP, VS) n'est pas obligatoire. Les anticorps dirigés contre le centromère et la topo-isomérase 1 (anticorps anti-Scl-70) sont au premier plan. On trouve également des anticorps antinucléaires de diverses spécificités, mais pas d'anticorps anti-ADN double brin et anti-Sm.

3. Le *syndrome CREST* est une forme lentement progressive de la sclérodermie. L'acronyme fait référence aux symptômes caractéristiques : calcinose, maladie de Raynaud, troubles moteurs de l'œsophage, sclérodactylie et télangiectasie. Les anticorps anti-centromère **sont trouvés chez 70 p. 100 des patients et jugés** typiques. Le syndrome est souvent associé à une *cirrhose biliaire primitive (CBP).*

Le traitement repose sur les immunosuppresseurs (stéroïdes et autres) et éventuellement la calcitonine. Les troubles de la circulation dans le cas de la maladie de Raynaud sont traités par des antagonistes calciques et, en cas d'ulcération cutanée, à l'aide de perfusions de prostaglandines. Les prostacyclines peuvent également améliorer les troubles vasculaires.

B. Connectivité mixte

La *connectivité mixte (mixed connective tissue disease,* ***MCTD,*** ou *overlap syndrome)* réunit des symptômes de différentes connectivités LED, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde, poly- et dermatomyosite et enfin syndrome de Sjögren. En général, on observe une maladie de Raynaud comme symptôme précoce. Par la suite, on observe (en ordre décroissant de fréquence) une sclérodactylie et des tuméfactions de la main, des polyarthralgies, une atteinte pulmonaire, des troubles moteurs de l'œsophage, une myosite et enfin une atteinte cutanée. Des titres élevés d'auto-anticorps dirigés contre la ribonucléase B (Ul-RNP) sont typiques. Les AAN et le FR sont aussi positifs. Les auto-anticorps dirigés contre l'ADN double brin, Scl-70. Sm, Ro, La et PM sont rares. Selon la nature des symptômes dominants, le traitement repose sur les protocoles établis pour la sclérodermie ou le LED.



Pathologies

A. Clinique

Le *syndrome de Gougerot-Sjogren* existe sous une forme *primitive* et *secondaire.* Alors que la forme primitive est une maladie auto-immune des glandes exocrines, accompagnée de certains symptômes systémiques, le syndrome secondaire est associé à plusieurs autres maladies auto-immunes : polyarthrite rhumatoïde (50-60 p. 100), connectivités (LED, sclérodermie, polymyosite), vascularites, péri-artérite noueuse (PN), cirrhose biliaire primitive (CBP) dans 50 p. 100 des cas, thyroïdite auto-immune de Hashimoto et, enfin, hépatite chronique. En termes d'incidence, le syndrome de Gougerot-Sjogren est le second syndrome le plus fréquent parmi les pathologies rhumatismales, après la polyarthrite rhumatoïde. Les femmes sont 9 fois plus fréquemment atteintes que les hommes. La maladie se manifeste en général avant l'âge de 40 ans. Une sécheresse des yeux (xérophtalmie) et de la bouche (xérostomie) sont les symptômes cardinaux. Le *syndrome sec* est lié à une inflammation des glandes salivaires et lacrymales, accompagnée d'une infiltration lymphocytaire et d'une destruction tissulaire des glandes. Les manifestations extraglandulaires incluent des polyarthralgies (arthrites non érosives), des myalgies, une maladie de Raynaud et enfin une lymphadénopathie. Les affections des poumons (pneumopathie interstitielle), des reins (néphrites interstitielles, acidose tubulaire) et du foie (CBP) sont plus rares.

B. Physiopathologie

La physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjogren est multifactorielle. La maladie est associée aux allèles HLA-DR3, DQ1 et DQ2. L'atteinte préférentielle des femmes suggère une contribution des œstrogènes à la physiopathologie. Il est concevable qu'une infection virale déclenche la destruction des glandes. La présentation des antigènes viraux par les cellules des glandes provoque une infiltration par des cellules T, suivie d'une réaction inflammatoire destructrice. Les cellules T stimulent le tissu glandulaire et des cellules B. Ces dernières prolifèrent de façon excessive, entraînant une hypergammaglobulinémie et la formation de complexes immuns circulant dans le sang. Les analyses biologiques montrent des constantes inflammatoires (CRP, VS) élevées ainsi que le facteur rhumatoïde et des auto-anticorps antinucléaires dirigés contre les antigènes Ro, SS-A et La (SS-B). Étant également associés à d'autres maladies auto-immunes, ces anticorps ne permettent pas d'établir un diagnostic différentiel. L'activation polyclonale massive des cellules B se transforme dans 10 à 15 p. 100 des cas en lymphome malin non hodgkinien.

C. Diagnostic

Outre les analyses du sang évoquées, le diagnostic repose sur plusieurs tests : le *test de Schirmer* pour mesurer la sécrétion lacrymale (imprégnation d'un ruban de papier filtre appliqué dans le cul de sac conjonctival inférieur), le *test de Saxon* pour mesurer la production de salive (le patient mâche une compresse), la *sialographie* et la *scintigraphie* pour visualiser les canalicules de la glande et enfin la biopsie des lèvres pour confirmation histologique du diagnostic (infiltration lymphocytaire périductale). Le diagnostic différentiel doit distinguer la maladie d'autres étiologies d'un syndrome sec, telles que l'amylose, le SIDA et les effets secondaires des médicaments antidépresseurs.

D. Traitement

Le traitement est d'abord symptomatique et repose sur l'administration locale de larmes artificielles (méthylcellulose) et de salive artificielle. En cas d'affection articulaire légère, on prescrit des AINS et du cortisol. Les manifestations extraglandulaires sévères nécessitent l'administration d'azathioprine.

A. Clinique

1. Symptômes

Glandulaire
Xérophthalmie
Xérostomie

Extraglandulaire
Arthrite non érosive
Pneumopathie interstitielle
Atteinte hépatique
Néphrite interstitielle
Maladie de Raynaud

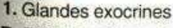
2. Maladie de Gougerot-Sjögren secondaire

Maladie de Sjögren *secondaire*
Polyarthrite rhumatoïde
Connectivites (LED, sclérodermie)
Cirrhose biliaire primitive (CPB)
Vascularites (PN)
Hépatite chronique active
Thyroïdite auto-immune

B. Physiopathologie

1. Glandes exocrines

Infection virale ?
Canalicule glandulaire
Lobule glandulaire
Antigènes viraux
Cellules T
Infiltration lymphocytaire
Activation polyclonale de cellules B
Sténoses luminales
Raréfaction
Fonction ↓



2. Mécanismes physiopathologiques

Facteurs endogènes
HLA-DR3, DQ1/DQ2
Hormones (œstrogènes)
Facteurs exogènes
Virus (herpesvirus, rétrovirus)
Activation de cell. épith.
IL-1
IFN-γ
IL-1
IL-6
IL-2
Tissu glandulaire
Symptômes secs
Manifestations extraglandulaires ← ? —
Activation polyclonale de cellules B
Auto-anticorps

3. Développement de lymphomes

Activation polyclonale de cellules B dans glandes exocrines
Activation poly-, oligo- et monoclonale de cellules en cas d'atteinte systémique
Activation monoclonale de cell. B
Lymphome

C. Diagnostic





Sialographie



Histologie des lèvres



AAN, facteurs rhumatoïdes, Ac anti-Ro, anti-La

A. Polymyosite, dermatomyosite, myosite à inclusions

Les myosites (critères diagnostiques : 4.) peuvent apparaître sous des formes multiples. La *polymyosile* (1.) est caractérisée par une faiblesse musculaire proximale importante qui atteint surtout les épaules et les parties supérieures des bras et des jambes. Les patients ont du mal à se lever d'un fauteuil ou à monter les escaliers. La *dermatomyosite* (2.) se distingue par des manifestations cutanées additionnelles qui se localisent surtout aux endroits exposés à la lumière (exanthème héliotrope, 5.). La région des chevilles peut montrer des papules caractéristiques («signe de Gottron», 6.). Chez les adultes de plus de 50 ans, la dermatomyosite est souvent associée à une tumeur, nécessitant la recherche d'un carcinome des seins, des poumons ou du tube gastro-intestinal. Les analyses des auto-anticorps sont peu informatives, on détecte parfois des AAN à faible titre. Au stade actif, il existe une augmentation de la CK et de la myoglobine. Très récemment, on a détecté des auto-anticorps dirigés contre le protéasome.

Le *syndrome des anti-synthétases* (2.) représente une entité séparée, caractérisée par des auto-anticorps anti-Jol dirigés contre une histidine synthétase. Au niveau clinique, la maladie réunit une pneumopathie interstitielle, des arthrites, une maladie de Raynaud et une atteinte cutanée avec fièvre et faiblesse musculaire.

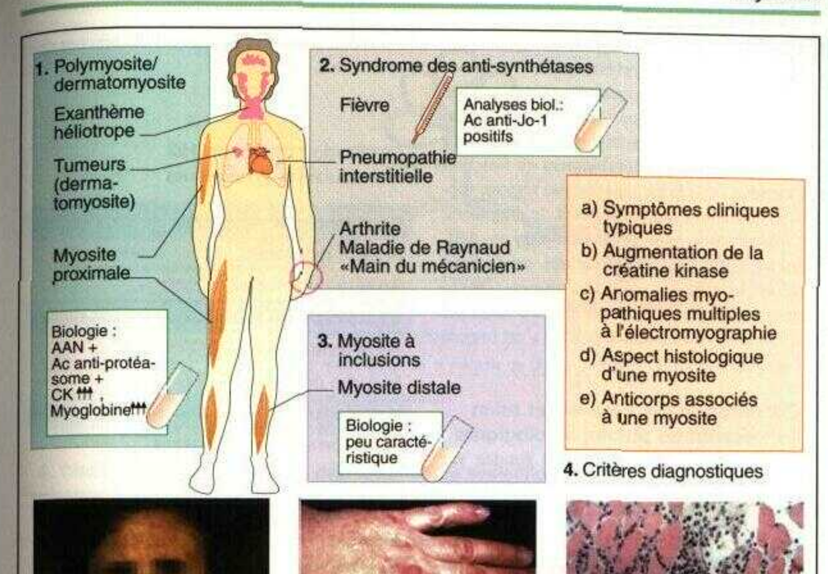
La *myosite à inclusions* (3.) représente également une entité nosologique séparée. Ce syndrome atteint préférentiellement les muscles distaux. Les examens biologiques **sont** peu caractéristiques.

B. Histologie des myosites

Les syndromes polymyosite et dermatomyosite ont une apparence histologique très différente. La polymyosite présente une infiltration lymphocytaire destructrice des Fibres musculaires médiée par les cellules T CD8 *(voir* A.7.). En revanche, la dermatomyosite est caractérisée par une vascularite médiée par les cellules T CD4 et une destruction secondaire des fibres musculaires due aux lésions vasculaires.

C. Physiopathologie

Comme leur histologie, la physiopathologie de la polymyosite (PM) et de la dermatomyosite (DM) sont différentes. Dans la PM, les mécanismes liés aux molécules du CMH de classe I jouent un rôle essentiel. Sous l'influence d'une prédisposition génétique et de facteurs exogènes inconnus (viraux?), les fibres musculaires, un des rares tissus normalement HLA de classe I-négatifs, se mettent à exprimer ces molécules d'histocompatibilité. Les fibres musculaires ainsi modifiées étant « étrangères » pour le système immunitaire, elles sont détruites par les cellules T cytotoxiques. Les lésions destructrices des fibres caractérisent donc l'histologie. Les mécanismes physiopathologiques de la myosite à inclusions (Ml) semblent similaires. L'origine des corps d'inclusion composés d'amyloide est inconnue. La dermatomyosite est caractérisée par une inflammation qui atteint initialement les vaisseaux du périmysium ; une vascularite et des lésions vasculaires dues au complément sont donc les phénomènes pathologiques centraux. La destruction des fibres musculaires est secondaire à l'ischémie et concerne surtout les régions périfasciculaires.



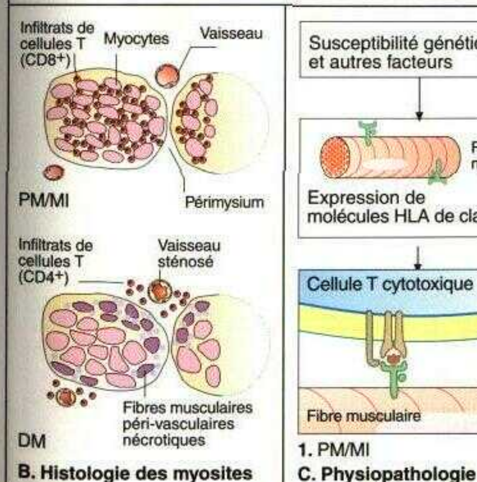
4. Critères diagnostiques

5. Exanthème héliotrope

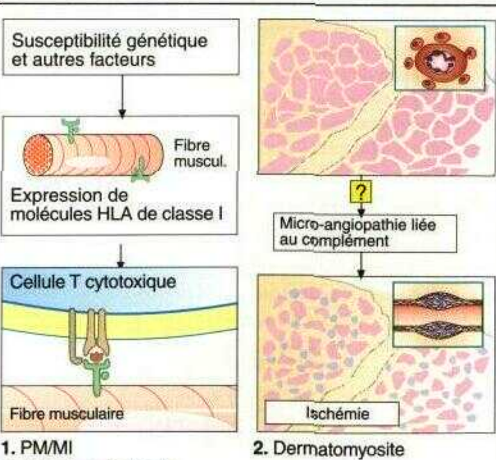
6. Signe de Gottron

7. Histologie de la polymyosite

A. Polymyosite, dermatomyosite, myosite à inclusions



B. Histologie des myosites



1. PM/MI

2. Dermatomyosite

C. Physiopathologie

A. Classification de Chapel Hill des vascularites systémiques

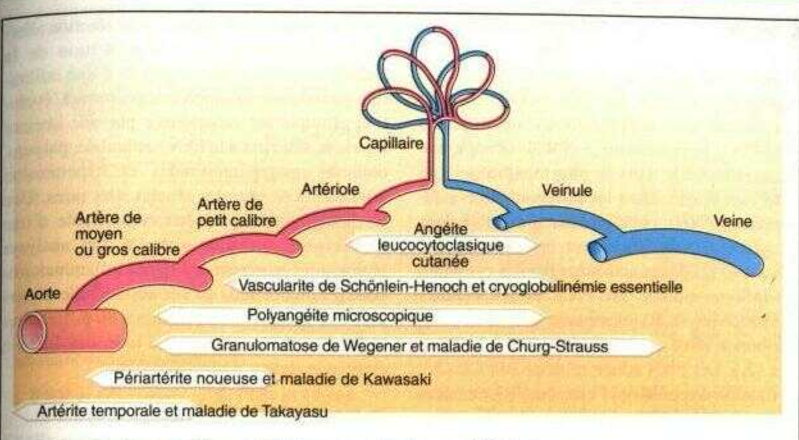
La définition pathologique d'une vascularite repose sur une infiltration inflammatoire et une nécrose des parois vasculaires. Les symptômes cliniques varient considérablement en fonction de l'étendue et de la localisation des régions vasculaires atteintes; par conséquent, le diagnostic des vascularites représente souvent un défi. Parmi les différentes classifications, un système fondé sur la taille des vaisseaux atteints *(classification de Chapel Hill, où* eut lieu la conférence de consensus, *voir* tableau 6 p. 252) s'est imposé du fait de son utilité clinique.

B. Classification des vascularites selon les mécanismes physiopathologiques

Une classification alternative est fondée sur les mécanismes à l'origine des différents syndromes. On distingue d'abord les lésions vasculaires provoquées directement par des auto-anticorps (vascularites associées aux ANCA ou aux AECA, *voir* p. 185). La formation de complexes immuns circulant joue un rôle essentiel dans la physiopathologie d'un grand nombre de vascularites. En fonction de leur composition, c'est-à-dire de la nature et de la taille de l'antigène autologue ou étranger et des anticorps impliqués, ces complexes déclenchent des mécanismes inflammatoires portant atteinte à l'endothélium : activation du complément, activation de monocytes, de lymphocytes ou de thrombocytes, production de cytokmes et enfin chimiotactisme de granulocytes. Ces éléments sont à l'origine des infiltrations intra- et périvasculaires et des nécroses fibrinoïdes des parois des vaisseaux révélées lors de l'analyse histologique. Bien que des symptômes d'une vascularite puissent accompagner toutes les infections, on les observe plus fréquemment en présence des pathogènes suivants : streptocoques, salmonelles, mycobactéries, spirochètes, virus de l'hépatite B, VIH, EBV, *Aspergillus*, leishmaniose et enfin filaires. Parmi les cancers potentiellement compliqués de vascularite, notons ceux du système lymphoréticulaire, tels que la maladie de Hodgkin et la leucémie à tricholeucocytes. Certains médicaments (antibiotiques, isoniazide, sels d'or, D-pénicillamine, iodure de potassium et busulfan) peuvent également déclencher des vascularites.

Classification de Chapel Hill des vascularites systémiques

Vascularites des vaisseaux de gros calibre
Artérite temporale
Artérite de Takayasu
Vascularites des vaisseaux de moyen calibre
Périartérite noueuse
Maladie de Kawasaki
Vascularites des vaisseaux de petit calibre
Granulomatose de Wegener
Syndrome de Churg-Strauss
Polyangéite microscopique
Maladie de Schönlein-Henoch (purpura rhumatoïde)
Vascularite à cryoglobulines idiopathique (cryoglobulinémie mixte essentielle)
Angéite cutanée leucocytoclasique



A. Classification de Chapel Hill des vascularites systémiques

Vascularites immunes

Vascularite pauci-immune, liée aux auto-anticorps

ANCA : M. de Wegener, polyangéite microscopique
AECA : maladie de Kawasaki

Vascularites liées aux complexes immuns

Induites par les auto-antigènes : LED

Liées aux infections :
Hépatite B (PN classique)
Hépatite C

Vascularite granulomateuse

Artérites à cellules géantes
- artérite de Takayasu
- artérite temporale

Vascularites liées aux infections

Liées aux virus : CMV
Rickettsies
Spirochètes

Vascularites liées aux tumeurs

Cryoglobulinémies
Granulomatose lymphocytaire
Leucémie à tricholeucocytes

B. Classification des vascularites selon les mécanismes physiopathologiques

A. Modèle physiopathologique d'une vascularite : exemple de la granulomatose de Wegener

L'antigène reconnu par les *anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles* (cANCA), la protéinase 3 (PR3), occupe une place essentielle dans la physiopathologie de cette vascularite. Dans les polynucléaires neutrophiles (PNN), cette protéase contenue dans les granules azurophiles est inaccessible aux anticorps (1.). Après activation par des cytokines pro-inflammatoires, les PNN et les cellules endothéliales (CE) expriment des molécules d'adhésion ainsi que la protéase PR3 à leur surface (2.). Les PNN adhèrent donc aux CE (3.). La fixation des ANCA à l'enzyme PR3 membranaire active les PNN et induit leur dégranulation. Les PNN relarguent à proximité des CE des médiateurs toxiques ainsi que des protéines lysosomiales insensibles à l'inhibiteur des protéases. Le résultat final est une lyse des CE avec va&cularite nécrosante (4.).

B. Granulomatose de Wegener

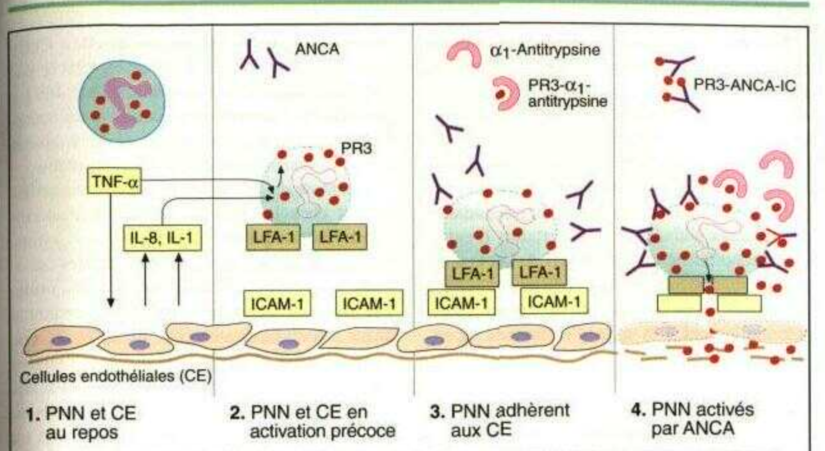
La *granulomatose de Wegener* atteint préférentiellement les voies respiratoires et les reins mais peut être compliquée d'une vascularite dans d'autres organes. On observe initialement une inflammation chronique des voies aériennes supérieures avec ulcération des muqueuses, rhinite purulente, sinusite ou otite et, enfin, destruction et déformation progressives du squelette cartilagineux du nez. Les poumons sont atteints par des érosions trachéobronchiques, des pneumopathies et des granulomes parfois caverneux. Une toux et des hémoptysies sont fréquentes. Au stade généralisé, on observe une atteinte rénale avec protéinurie, hématurie et insuffisance rénale fonctionnelle progressive ainsi que des arthralgies, un purpura, des ulcères cutanés et une episclérite. Le cœur, les nerfs périphériques et le système gastro-intestinal peuvent être touchés. Le diagnostic repose en partie sur la détection des anticorps dirigés contre la PR3 (cANCA).

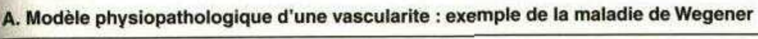
C. Syndrome de Churg et Strauss

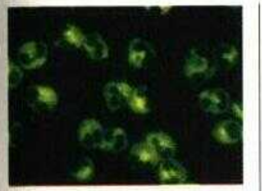
L'angéite granulomateuse diffuse ou *vascularite de Churg et Strauss* est étroitement liée à une diathèse allergique (rhinite allergique, asthme, sinusite chronique, antécédents de réaction allergique aux médicaments). L'apparition de la maladie est souvent accompagnée d'une infiltration pulmonaire éosinophile transitoire. L'évolution clinique est caractérisée par une atteinte dssulaire similaire à la PAN : arthralgie, purpura, douleurs gastro-intestinales et hypertension artérielle. Les atteintes rénales sont rares. Une cardiomyopathie peut être responsable d'une insuffisance cardiaque mortelle. Les analyses biologiques montrent des signes inflammatoires **non** spécifiques ainsi qu'une éosinophilie importante dépassant $1500/m^3$ (jusqu'à 80 p. 100 dans **la** formule leucocytaire). Le taux des IgE est élevé et le facteur rhumatoïde positif.

D. Périartérite noueuse

La *périartérite* ou *panartérite noueuse* (PAN) est une angéite nécrosante des artères de moyen calibre (surtout viscérales). Il existe une altération importante de l'état général des patients avec fièvre et perte de poids et des arthralgies. Au stade précoce, certains patients présentent une neuropathie périphérique sous forme de mononévrites multiples dues à une angéite des vasa nervorum (douleurs, paresthésies ou parésies des nerfs atteints). Les atteintes du système nerveux central sont plus rares et peuvent provoquer des apoplexies, des crises épileptiques ou des psychoses. Les atteintes rénales sont fréquentes avec glomérulonéphrites, protéinurie et hématurie. Ces dernières peuvent mener à une insuffisance rénale fonctionnelle rapidement progressive. Dans la moitié des cas, l'antigène **HBs** est détecté.

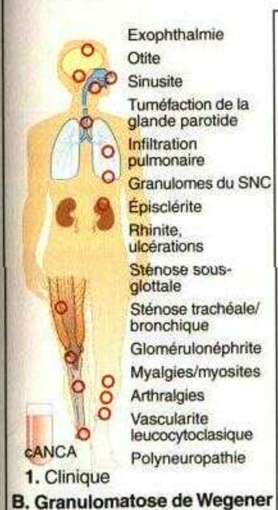



A. Modèle physiopathologique d'une vascularite : exemple de la maladie de Wegener


2. cANCA

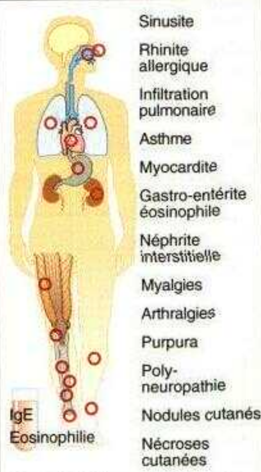

3. Nez en selle


4. Vascularite des orteils

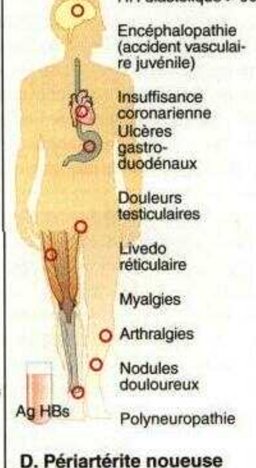


1. Clinique

B. Granulomatose de Wegener



C. S. de Churg et Strauss



D. Périartérite noueuse

Le groupe des artérites à cellules géantes est composé de deux formes qui affectent l'aorte et ses grosses branches *(maladie de Takayasu)* ou les grandes artères crâniennes *(maladie de Horton)*. Dans les deux cas, l'analyse histologique montre un épaississement important de la paroi artérielle jusqu'à la sténose (A.6.) et des cellules géantes polynucléées (A.4.). La physiopathologie des deux maladies reste incertaine. Il existe une susceptibilité génétique (HLA-DR4) ainsi que des mécanismes immuns liés aux cellules T auxiliaires avec formation de granulomes, potentiellement à la suite d'infections inconnues.

A. Artérites à cellules géantes : artérite temporale et maladie de Takayasu

L'*artérite temporale* (*artérite crânienne, maladie de Horion,* critères diagnostiques : 3.) est une maladie relativement fréquente atteignant les patients de plus de 50 ans (f:h = 2:1). Elle atteint surtout les artères de la tête, telle que l'artère temporale, l'artère rétinienne et les artères cérébrales mais aussi les vaisseaux d'autres régions. Outre les symptômes généraux (fièvre, faiblesse et perte de poids), on observe des maux de tête, des hyperesthésies de la tête et une induration palpable de l'artère temporale (7.). Une cécité brutale suite à l'occlusion de l'artère rétinienne est un accident redouté. Des troubles de la vision, des douleurs oculaires ou une sensibilité à la lumière doivent donc motiver des efforts diagnostiques intenses et un traitement rapide. L'ophtalmoscopie révèle des occlusions des branches de l'artère rétinienne et un œdème papillaire. Rarement, les troubles de la vascularisation du cuir chevelu entraînent des ulcères (8.).

Vingt à 30 p. 100 des cas d'artérite temporale sont accompagnés de symptômes d'une *pseudopolyarthrite rhiwmélique* (critères : 2.). Ces derniers incluent des douleurs des parties supérieures des bras et des jambes ainsi que des symptômes généraux importants tels que fatigue, abattement, dépression et fièvre.

Les deux maladies sont associées à une accélération importante de la VS (plus de 100 mm/h). Une légère anémie et une leucocytose peuvent s'ajouter. Le diagnostic définitif **d'une** artérite temporale repose sur des biopsies bilatérales évaluées en coupes sérielles. Cette analyse peut éventuellement être remplacée par une échographie selon la méthode Doppler. Le pronostic est favorable ; néanmoins, un traitement par stéroi'des pendant une ou deux années est requis pour obtenir une rémission durable.

L'*artérite de Takayasu* est observée majoritairement chez les femmes jeunes. Elle atteint l'aorte thoracique et ses branches. Les symptômes sont liés aux occlusions vasculaires : abolition des pouls des membres supérieurs, bruits vasculaires et hypertension artérielle. Pendant la phase inflammatoire initiale, de la fièvre, une perte de poids, des myalgies et des arthralgies s'y ajoutent. Plus rarement, on observe aussi des céphalées, des vertiges, des troubles visuels ou le développement d'une insuffisance ou d'un anévrisme aortique. Les analyses biologiques révèlent une augmentation des paramètres inflammatoires non spécifiques. La maladie répond également bien aux stéroïdes, bien que les lésions vasculaires, souvent présentes au moment du diagnostic, compromettent le pronostic (5.).



Céphalées

Artérite temporale

Nécrose du cuir chevelu

Claudication lors de la mastication

Vascularite pulmonaire (rare)

Insuffisance cardiaque (rare)

Infarctus cérébral, via vaisseaux extra-crâniens (rare)

Atteinte oculaire

Cécité

Parésies des muscles oculaires

Polymyalgie des muscles du bassin et des épaules (bilatérale)

1. Clinique de l'artérite temporale/ pseudo-polyarthrite rhizomélique

Douleurs des épaules et/ou raideur bilatérale

Début de la maladie inférieur à 2 semaines

Accélération de la VS > 40 mm/1re heure

Raideur matinale de plus d'une heure

Âge de plus de 65 ans

Dépression et/ou perte de poids

Douleurs des parties supérieures des bras (bilatérales)

2. Critères diagnostiques de la pseudo-polyarthrite rhizomélique

Âge > 50 ans lors de la première manifestation

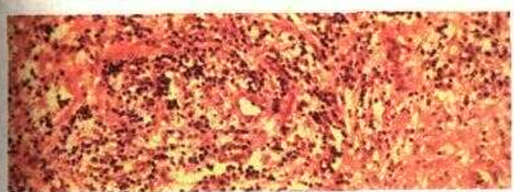
Céphalées de novo

Anomalies cliniques des artères temporales, douleur sous compression, absence de pouls

VS fortement accélérée

Biopsie de l'artère « positive »

3. Critères diagnostiques de l'artérite temporale



4. Histologie de la maladie de Takayasu



5. Sténoses des branches (maladie de Takayasu)



6. Histologie d'une artère temporale sténosée



7. Artérite temporale



8. Ulcère du cuir chevelu

A. Clinique des artérites à cellules géantes : artérite temporale et maladie de Takayasu

A. Urticaire

L'urticaire est une affection caractérisée par l'existence d'éléments orties, témoignant d'un œdème papillaire et souvent très prurigineux. Les papules sont transitoires et ne laissent aucune lésion durable.

1. Les mastocytes cutanés jouent un rôle central dans la physiopathologie. Suite à un stimulus approprié, ces cellules relarguent des médiateurs stockés (histamine, héparine, enzymes) et nouvellement synthétisés (prostaglandine, leucotriènes) qui provoquent un œdème dans le derme. L'activation et la dégranulation des mastocytes sont suivies d'une période réfractaire d'une heure à un jour. Le déclenchement répété d'une urticaire au même endroit n'est donc possible qu'après la fin de la période de latence.

2. Dans le cas de l'*urticaire physique*, une irritation physique provoque la formation d'un œdème et la dégranulation des mastocytes par un système neurovasculaire hypersensible. Les étiologies possibles sont multiples : pression, chaleur, froid, lumière, rayons X et enfin des irritations cholinergiques (transpiration), adrénergiques (stress) ou aqueuses. Dans l'urticaire de contact, l'urticaire est limitée à l'endroit directement exposé (orties, piqûres d'insectes, méduses).

3. L'*urticaire aiguë immunologique* est une réaction allergique de type 1 dépendant d'IgE et elle peut provoquer un choc anaphylactique en l'espace de quelques minutes. Elle est caractérisée par des spasmes bronchiques, un œdème de **la** glotte et des troubles de la circulation. Elle peut être déclenchée par des médicaments (antibiotiques, hypnotiques) ainsi que par des aliments.

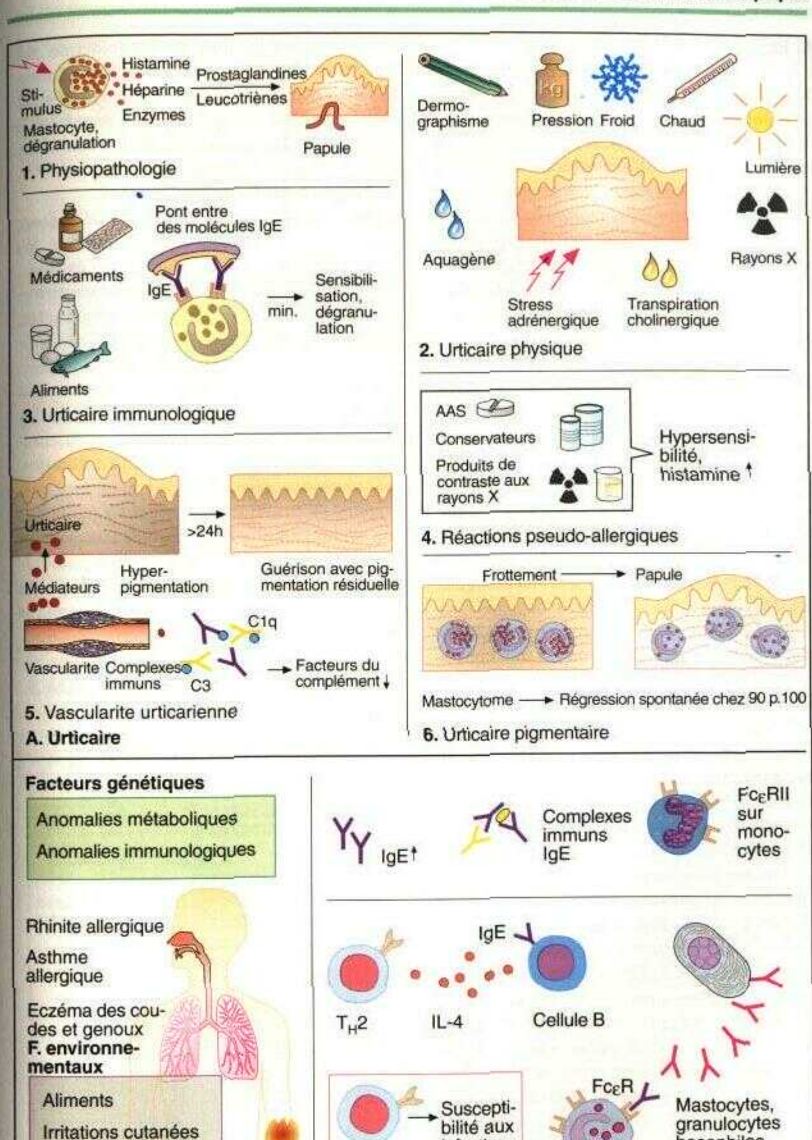
4. Les *réactions pseudo-allergiques* déclenchées par certains réactifs (acide acétylsalicylique, conservateurs, produits de contraste aux rayons X) sont de nature différente. Ces réactifs induisent des phénomènes d'urticaire ou d'anaphylaxie en l'absence d'une réaction immunologique spécifique.

5. La *vascularite urticarienne* est caractérisée par des papules hyperpigmentées persistant plus de 24 heures. La maladie est due à une réaction d'hypersensibilité de type III avec formation de complexes immuns et consommation de complément. La vascularite induit l'urticaire par l'intermédiaire de médiateurs vaso-actifs.

6. L'*urticaire pigmenïaire* (*mastocytose cutanée éruptive)* survient habituellement chez l'enfant et est associée à des taches brunes disséminées présentant une turgescence urticarienne **au** frottement. Les mastocytomes sous-jacents **ont** tendance à régresser **spontanément.**

B. Dermatite atopique

La *dermatite atopique (névrodermite)* correspond à une dermatite eczémateuse chronique récurrente et prurigineuse souvent associée à un asthme et à une rhinite allergique. La maladie évolue en poussées et touche la face, le cou et les faces des fléchisseurs des coudes et des genoux. Les régions affectées sont très susceptibles aux infections, dont des pyodermites à streptocoques et à staphylocoques et l'eczéma herpétique dû au virus de l'herpès. Des facteurs génétiques ainsi qu'environnementaux (aliments allergéniques, irritations de la peau, facteurs psychiques) contribuent à la maladie. Les mécanismes immunologiques sont peu clairs. Les taux des IgE et des complexes immuns d'IgE sont souvent élevés (2.). L'expression des récepteurs de l'IgE (**FcεRI** et II) par les monocytes et les cellules de Langerhans est accrue. La réponse immune est de type T_H2 avec sécrétion d'IL-4 et production d'IgE conséquentes. La répression partielle des réponses T_H1 induit une forte susceptibilité aux infections. Il n'existe qu'un traitement symptomatique de la dermatite atopique qui consiste en l'application locale de cortisone et de goudron afin d'inhiber l'inflammation et de réduire le prurit.


Stimulus
Histamine
Héparine
Enzymes
Mastocyte, dégranulation
Prostaglandines
Leucotriènes
Papule
1. Physiopathologie
Dermographisme
Pression
Froid
Chaud
Lumière
Aquagène
Rayons X
Stress adrénergique
Transpiration cholinergique
2. Urticaire physique
Médicaments
Pont entre des molécules IgE
IgE
min.
Sensibilisation, dégranulation
Aliments
3. Urticaire immunologique
AAS
Conservateurs
Produits de contraste aux rayons X
Hypersensibilité, histamine ↑
4. Réactions pseudo-allergiques
Urticaire
>24h
Médiateurs
Hyperpigmentation
Guérison avec pigmentation résiduelle
Vascularite
Complexes immuns
C1q
C3
Facteurs du complément ↓
5. Vascularite urticarienne
Frottement
Papule
Mastocytome
Régression spontanée chez 90 p.100
6. Urticaire pigmentaire
A. Urticaire
Facteurs génétiques
Anomalies métaboliques
Anomalies immunologiques
Rhinite allergique
Asthme allergique
Eczéma des coudes et genoux
F. environnementaux
Aliments
Irritations cutanées
Facteurs psychol.
1. Facteurs déclenchants
IgE ↑
Complexes immuns IgE
FcεRII sur monocytes
IgE
T_H2
IL-4
Cellule B
T_H1 ↓
Susceptibilité aux infections
FcεR
Mastocytes, granulocytes basophiles, relargage ↑
2. Physiopathologie
B. Dermatite atopique (névrodermite)

A. Eczéma allergique de contact

L'eczéma allergique de contact est une maladie de l'adulte. La reaction à l'allergène est limitée au point de contact et représente une réaction d'hypersensibilité de type retardé (type IV). Le test épicutané est utilisé pour identifier l'allergène. Il peut parfois réactiver des foyers anciens.

1. Le chromate dans le cuir ou le nickel dans les vêtements ou les bijoux sont des agents particulièrement fréquents d'eczéma de contact. La zone atteinte développe un œdème intra-épidermique suite à la rupture des liens intercellulaires. L'épiderme est infiltré par des lymphocytes. Les médiateurs inflammatoires provoquent une vasodilatation dans le derme suivie d'un œdème.

Les molécules déclenchant l'eczéma sont en général de petite taille et agissent en tant qu'haptènes. Étant elles-mêmes incapables de déclencher une réponse immunitaire, elles engagent des liens covalents avec des protéines épidermiques ou s'intègrent dans la membrane cellulaire et acquièrent ainsi leur immunogénicité sous forme de complexes haptènes/protéines. Certaines molécules arrivent sous forme de pro-haptènes dans l'épidémie et sont converties en haptènes actifs par la lumière *(photo-allergie}.*

2. Les cellules de Langerhans de l'épidémie jouent un rôle essentiel dans la sensibilisation (a). Dans le modèle animal, leur élimination a pour conséquence une tolérance au lieu d'une sensibilisation vis-à-vis de l'allergène. Ces cellules internalisent, apprêtent et présentent l'allergène aux lymphocytes T dans les ganglions. Attirées par les cytokines libérées des cellules **de** Langerhans et des kératinocytes, les cellules T sensibilisées infiltrent la peau atteinte.

Le déclenchement de l'eczéma allergique de contact a lieu lors d'une ré-exposition à l'allergène (b). Les cytokines sécrétées par les kératinocytes (TNF-α, IL-1 et chimiokines) induisent une reaction inflammatoire dans l'épiderme. Les cellules T sensibilisées et des macrophages quittent les vaisseaux du derme dont l'endothélium exprime des molécules d'adhésion sous l'influence des cytokines. Exprimant un grand nombre de complexes peptides/CMH, les cellules de Langerhans sensibilisent d'autres cellules T, ce qui provoque l'accumulation de cellules inflammatoires dans l'épiderme par leurs cytokines. Ainsi l'eczéma de contact allergique se manifeste. L'absence de tout contact avec l'allergène déclencheur est le traitement le **plus** efficace. La désensibilisation est sans effet.

B. Purpura rhumatoïde

Le *purpura rhumatoïde (vascularite allergique, syndrome de Schonlein-Henoch)* affecte les vaisseaux cutanés de petit et moyen calibres. Les atteintes se manifestent préférentiellement aux extrémités inférieures : hémorragies, lésions nécrotiques, lésions urticariennes et papulaires. Les formes mixtes sont fréquentes. Les complexes immuns jouent un rôle physiopathologique important. Leurs dépôts dans les parois vasculaires suivis d'activation du complément induisent les réactions inflammatoires. Les réactions générales (fièvre, arthralgies, troubles gastro-intestinaux) sont fréquentes et une néphropathie à IgA peut être associée. Le diagnostic repose sur l'analyse histopathologique. Les formes légères sont traitées par la physiothérapie alors qu'une atteinte systémique nécessite des immunosuppresseurs.

Nickel
Cuir
Chromate
Colorants
de cheveux
p-phénylène
diamine
Compo-
sants du
caout-
chouc
Antibiotiques
Néomycine

Œdème
intra-épidermique

Infiltration
lymphocytaire

Vasodilation et
œdème dermique

1. Allergènes de contact déclenchants

Complément

Dépôts de
complexes
immuns dans
les parois
vasculaires

Altérations vasculaires

Atteinte systémique

Néphropathie
à IgA

Pétéchies

Urticaire

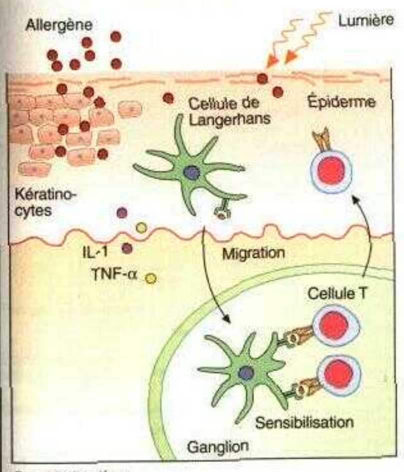
Papules

Hémor-
ragies

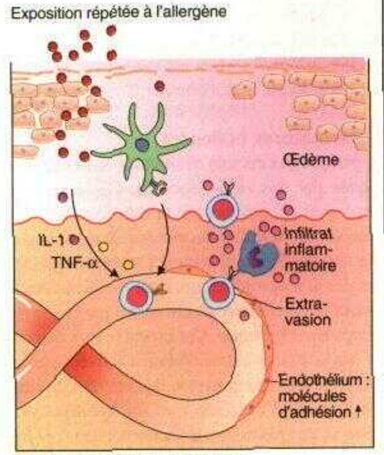
Nécroses

Atteinte
symétrique

B. Purpura rhumatoïde



Sensibilisation



Déclenchement de l'eczéma

2. Physiopathologie

A. Eczéma allergique de contact

A. Psoriasis

Le *psoriasis est* une dermatose caractérisée par des plaques ou des nappes inflammatoires recouvertes de squames blanches et nacrées. Le syndrome est souvent familial et associé aux allèles HLA-DR7, Cw6 et B13.

1. La physiopathologie fait intervenir des troubles de la kératinisation (hyperkératose et parakératose) et des mécanismes irnmunologiques. Les lésions de psoriasis et le sérum des patients montrent une accumulation d'IgA. Les foyers sont infiltrés par des cellules T et des granulocytes. Des facteurs exogènes (traumatismes, rayons UV, froid) et endogènes (infections, VIH, médicaments, alcool, hypocalcémie, stress) peuvent déclencher une poussée. La durée d'une poussée ou l'évolution d'une forme chronique dépendent également de multiples facteurs épidermiques et immunologiques.

2. La maladie atteint préférentiellement les faces des extenseurs des extrémités, la région sacro-iliaque ainsi que le cuir chevelu. En grattant les lésions de psoriasis, on observe certains phénomènes typiques : la *tache de bougie* (a, squames cireuses superficielles), le *dernier cuticule* **(b,** cuticule nacré après élimination des squames) et enfin le *signe d'Auspitz* (c, surface luisante et saignante après élimination du dernier cuticule). Le psoriasis arthropathique est une forme particulière caractérisée par des mono- ou polyarthrites atteignant les articulations des doigts et des orteils.

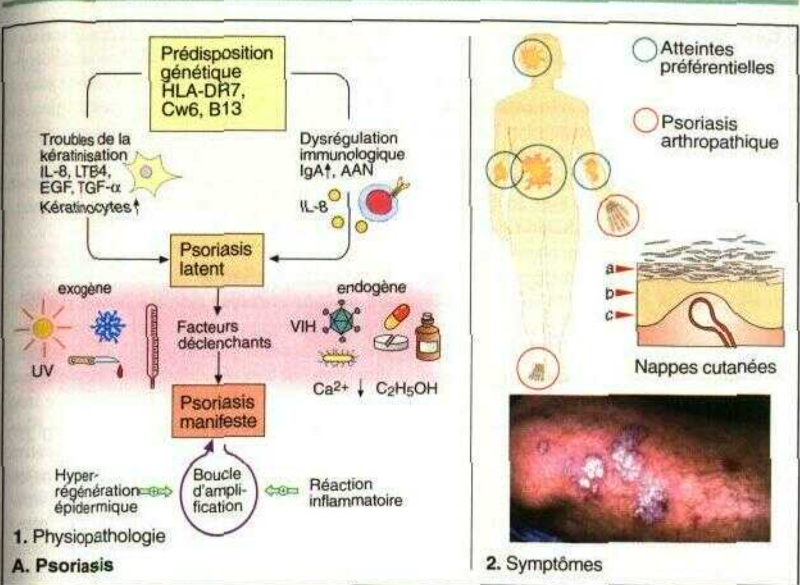
B. Dermatoses huileuses

Le pemphigus est une dermatose bulleuse provoquée par des auto-anticorps. Ces auto-anticorps sont spécifiques de la desmogléine, une molécule d'adhésion desmosomale appartenant à la famille des cadhérines. Les desmogléines sont des glycoprotéines qui interviennent dans le contact intercellulaire desmosomal par des interactions homotypiques. Ces contacts sont détruits par des protéases extracellulaires activées par les auto-anticorps. La cohésion des cellules du stratum spinosum est altérée et les kératinocytes prennent une forme ronde *(acantholyse). Les fissures intra-épidermiques* résultantes mènent à la formation de bulles et d'érosions. Les pertes de liquide, de protéines et d'électrolytes peuvent être fatales.

Le *pemphigus* atteint des patients âgés et est caractérisé par des bulles larges remplies d'un liquide clair ou hémorragique. Les fissures se forment au niveau sous-épidermique. Les auto-anticorps en cause sont dirigés contre des antigènes de la membrane basale des hémidesmosomes et de la lamina lucida. La formation des bulles est déclenchée par une activation du complément et par le relargage d'enzymes des phagocytes.

L'épidermolyse huileuse simple est une dermatose non inflammatoire de l'adulte avec formation de bulles sous-épidermiques survenant **au** niveau des articulations après des traumatismes banals. Son évolution est chronique. Elle atteint les mains et les pieds ainsi que la face postérieure de la jambe. Les bulles guérissent en laissant des cicatrices dystrophiques. Les auto-anticorps reconnaissent le collagène de type VII **de** la lamina densa de la membrane basale.

Le *maladie de Duhring-Brocq* est une dermatose chronique très prurigineuse. Elle est caractérisée par des papulovésicules et est étroitement associée à la maladie cœliaque. On observe des dépôts granulaires typiques d'IgA dans la papille dermique et une formation de bulles sous-épidermiques. Le syndrome est fortement associé à HLA-B8 et DR3 ; des auto-anticorps sont dirigés contre la réticuline et l'endomysimn.



1. Physiopathologie

2. Symptômes

A. Psoriasis

Desmoplaquine

Membrane cell.

Auto-anti-corps

Cytosquelette

Desmogléine

Peau saine

Acantholyse

1. Pemphigus

Desmosome

Tonofilaments

Cellule basale

Auto-anti-corps

Hémi-desmosomes

Laminine

Pemphigus bulleux

BP I, II

Collagène IV

Lamina lucida

Membrane basale

Épidermolyse bulleuse simple

Collagène VII

Lamina densa

Maladie de Duhring-Brocq

Réticuline

Tissu conjonctif dermique

2. Formation de bulles sous-épidermiques

B. Dermatoses bulleuses

A. Gastrite atrophique chronique de type A

La *gastrite de type A* est une maladie auto-immune caractérisée par des auto-anticorps dirigés contre les cellules principales et bordantes ainsi que contre le facteur intrinsèque. Elle atteint l'antre et le fundus de l'estomac et évolue vers une atrophie glandulaire avec achlorhydrie, et une réduction de la production du facteur intrinsèque. Après une longue phase peu symptomatique, la maladie se manifeste sous forme de troubles de la digestion et d'une carence chronique en vitamine B_{12} *(anémie pernicieuse).* Elle s'accompagne d'une anémie hyperchromique macrocytaire avec hypersegmentation des granulocytes. L'examen neurologique révèle les signes d'une myélose funiculaire : perception diminuée des vibrations et ataxie ; dues à une atteinte des cordons postérieurs ainsi que, au stade tardif, paraparésie spasmodique des)ambes due à une dégénérescence de la voie pyramidale. L'achlorhydrie induit une hypergastrinémie à jeun et le tubage à la pentagastrine est fortement positif.

Les auto-anticorps dirigés contre les cellules principales peuvent être groupés en deux grands types:

- des anticorps dirigés contre un antigène microsomial (PCMA), dans le contexte d'un diabète de type 1 ;
- des anticorps dirigés contre un antigène de surface (PCSA) spécifiques d'une gastrite auto-immune de type A.

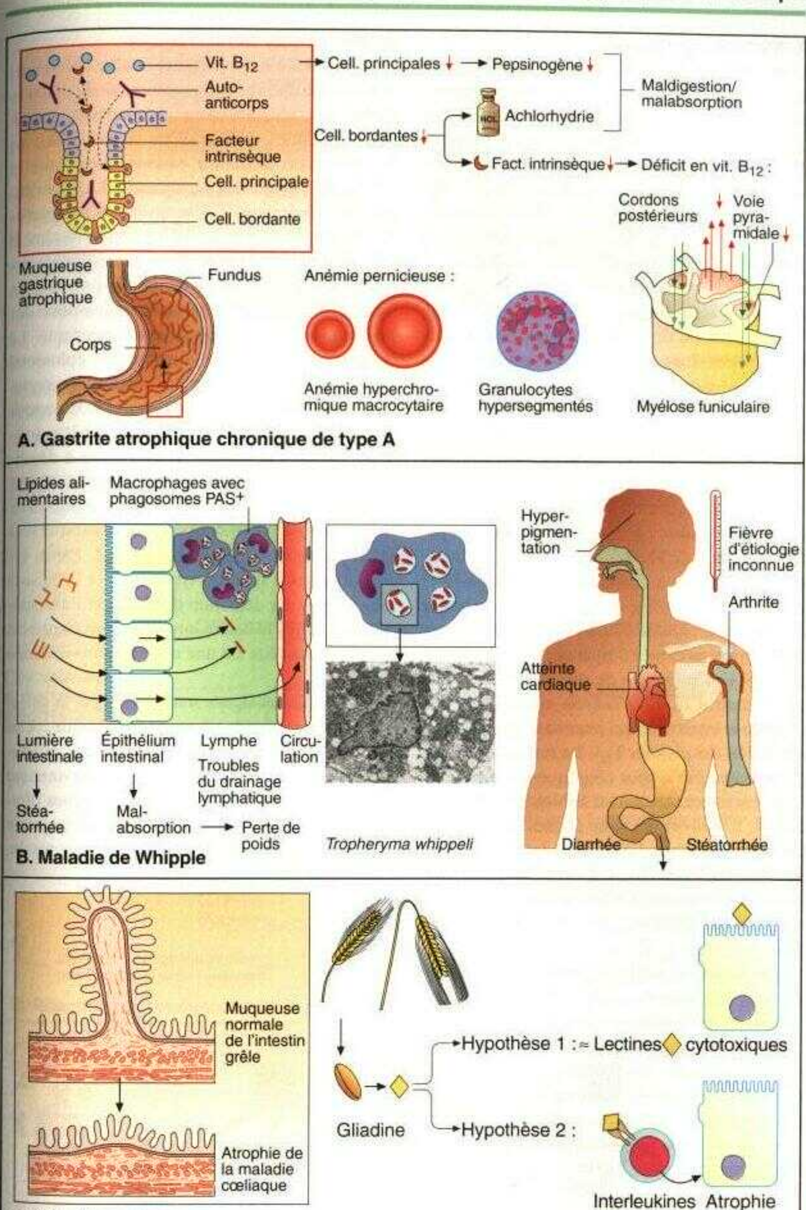
La gastrite de type A peut être associée à d'autres endocrinopathies auto-immunes telles que les thyroïdites de Basedow et de Hashimoto; elle est associée aux HLA-A3, B7, DR2 et DR4. L'anémie pernicieuse est traitée par l'administration parentérale de vitamine B_{12}.

B. Maladie de Whipple

Cette maladie est due à une infection chronique par *Tropheryma whippeli,* un actinomycète à Gram positif retrouvé dans les phagosomes des macrophages de la flore intestinale. À l'examen histologique, le pathogène apparaît sous forme de corps d'inclusion PAS-positifs. Les macrophages deviennent turgescents, s'accumulent dans les canaux et les ganglions lymphatiques, **bloquant ainsi** les **voies de drainage. Les lipides** alimentaires ne peuvent donc plus être absorbés • une malabsorption et une stéatorrhée se développent. Le syndrome peut s'accompagner de manifestations systémiques avec des arthralgies et une hyperpigmentation brune. Les altérations immunitaires sont vraisemblablement dues au syndrome de malabsorption. Le traitement repose sur l'administration de tétracyclines pendant 5 à 6 mois.

C. Maladie cœliaque

La *maladie cœliaque* est caractérisée par une réaction allergique chez des sujets présentant une prédisposition génétique vis-à-vis de la gliadine, protéine trouvée dans les céréales ; elle est associée à HLA-DR3 et B8. Elle provoque une inflammation auto-agressive qui atteint les filaments d'ancrage myo-épithéliaux de l'intestin. On détecte des auto-anticorps dirigés contre l'endomysium et la réticuline ainsi que des anticorps contre la gliadine. La muqueuse de l'intestin grêle s'atrophie *(fiât mucosa),* et des infiltrais lympho-épithéliaux se développent. Un régime sans gluten corrige les symptômes cliniques. Outre la malabsorption et la stéatorrhée, les complications comprennent une dermatite herpétiforme due à des auto-anticorps ainsi qu'un risque élevé de lymphomes malins développés à partir du tissu lymphoïde de la muqueuse. Les modèles physiopathologiques restent hypothétiques. Les gliadines pourraient avoir un effet similaire aux lectines, c'est-à-dire présenter une cytotoxicité indirecte pour l'épithélium intestinal. Selon une autre hypothèse, la gliadine serait reconnue par les cellules T CD8 de façon spécifique, ce qui provoquerait l'atrophie muqueuse par l'intermédiaire des cytokines.


Vit. B12
Auto-anticorps
Facteur intrinsèque
Cell. principale
Cell. bordante
Cell. principales ↓ → Pepsinogène ↓
Achlorhydrie
Maldigestion/ malabsorption
Cell. bordantes ↓
Fact. intrinsèque ↓ → Déficit en vit. B12 :
Cordons postérieurs
Voie pyra-midale ↓
Muqueuse gastrique atrophique
Fundus
Corps
Anémie pernicieuse :
Anémie hyperchro-mique macrocytaire
Granulocytes hypersegmentés
Myélose funiculaire
A. Gastrite atrophique chronique de type A
Lipides ali-mentaires
Macrophages avec phagosomes PAS+
Hyper-pigmen-tation
Fièvre d'étiologie inconnue
Arthrite
Atteinte cardiaque
Lumière intestinale
Épithélium intestinal
Lymphe
Circu-lation
Troubles du drainage lymphatique
Stéa-torrhée
Mal-absorption → Perte de poids
Tropheryma whippeli
Diarrhée
Stéatorrhée
B. Maladie de Whipple
Muqueuse normale de l'intestin grêle
Atrophie de la maladie cœliaque
Gliadine
Hypothèse 1 : ≈ Lectines cytotoxiques
Hypothèse 2 :
Interleukines
Atrophie
C. Maladie cœliaque

A. Maladie de Crohn

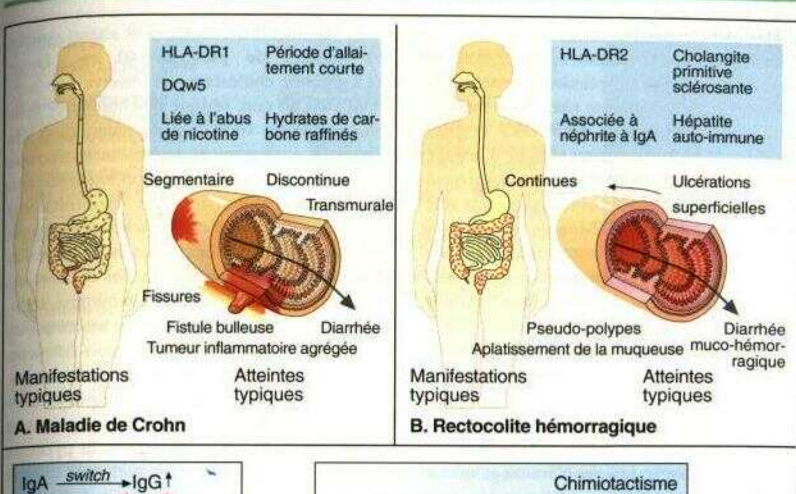
La *maladie de Crohn* est une inflammation chronique granulomateuse qui peut atteindre l'ensemble du tractus gastro-intestinal. Elle se présente toutefois le plus souvent sous la forme d'une iléite terminale ou d'une entérocolite régionale. L'inflammation affecte toutes les structures de la paroi intestinale. Elle est remarquable par le caractère segmentaire des lésions et la tendance à former des fistules, des abcès ou des perforations. À la radiographie, le segment atteint apparaît épaissi, sténose et peu mobile (phénomène du tuyau d'arrosage). Les régions enflammées font saillies dans. la lumière du grêle (aspect de pavé). La progression des abcès et des fistules dans les structures avoisinantes (vessie ou peau) conduit à la formation de tumeurs inflammatoires agrégées. Les complications de la maladie incluent des sténoses, un iléus, un syndrome de malabsorption et la formation de fistules. La fréquence des carcinomes colorectaux et de l'amylose est accrue. La maladie de Crohn est associée aux types HLA-DR1 et DQw5. L'anamnèse révèle souvent un abus de nicotine, une période d'allaitement courte et une consommation élevée d'hydrates de carbone raffinés. Sous l'influence de stimuli bactériens, la production d'IL-12 s'accroît au niveau de la muqueuse intestinale qui intervient dans la différenciation des cellules $T_{H}1$. La forte activité T_H1 *de* la muqueuse a pour conséquence une élévation des concentrations d'IFN-γ, de TNF-α et d'IL-2. L'analyse des sous-classes d'IgG révèle une augmentation d'anticorps IgG_2 qui fixent des antigènes bactériens. Cela a conduit à l'hypothèse que la maladie de Crohn représenterait une réponse immunitaire excessive aux antigènes exogènes dans l'intestin (D.).

Les poussées sont traitées par la sulfasalazine, le 5-aminosalicylate et les stéroides. Le traitement de fond peut faire appel à l'azathioprine, au méthotrexate et à la ciclosporine A entre les poussées. Ce traitement est maintenu à faible dose pour prévenir les récidives. En cas de complication ou d'évolution résistante au traitement, la chirurgie préservant au mieux l'intestin est parfois nécessaire.

B. Rectocolite hémorragique

La *recîocolite hémorragique* (*colite ulcéreuse)* est une maladie chronique récurrente du côlon se présentant sous la forme de diarrhées muco-hémorragiques, d'ulcérations superficielles de la muqueuse, avec une extension continue et rétrograde, de rectale à proximale. La cicatrisation des ulcérations s'accompagne d'un aplatissement de la muqueuse et d'un appauvrissement en cellules caliciformes. Une régénération excessive mène à la formation de pseudo-polypes. Au lavement baryte, on observe une diminution des haustrations et un aspect dentelé atypique. Le mégacôlon toxique et le carcinome colorectal constituent des complications réputées. La rectocolite hémorragique peut être accompagnée d'une uvéite et d'une arthrite. Elle peut être associée à une néphropathie glomérulaire à dépôts intercapillaires d'IgA, à une hépatite auto-immune et enfin à une cirrhose biliaire primitive. La muqueuse présente une concentration élevée d'IL-5 due à une forte activité T_H2. Parmi les sous-classes d'IgG, les types IgG_1 et IgG_3 sont augmentés. La détection d'ANCA et l'association à d'autres maladies auto-immunes suggèrent que la rectocolite est une maladie auto-immune (D.).

Les poussées aiguës sont traitées par la sulfasalazine et l'acide 5-aminosalicylique. Ces médicaments inhibent la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes mais interviennent à un stade très tardif dans les mécanismes physiopathologiques. Une «guérison» chirurgicale peut être obtenue par la rectocolectomie totale.



A. Maladie de Crohn

B. Rectocolite hémorragique

IgA *switch* → IgG ↑

Activation de la cascade du complément

C3a C5a

Chimiotactisme

Granulocytes Éosinophiles Macrophages

Chimiotactisme molécules d'adhésion ↑

Eicosanoïdes

Dégranulation

Sulfasalazine, 5-AAS, stéroïdes

Leucotriènes LTB4

PGE_2, PGF_2 Thromboxanes

Histamine, sérotonine, bradykinine enzymes lysosomiales, radicaux O_2

Vasodilatation Œdème Douleur

Lipides peroxydés Lésions de l'ADN Inhibiteurs des protéases ↓

Invasion d'antigènes inconnus dans la lumière intestinale

Lésion tissulaire

Invasion d'antigènes inconnus dans la lumière intestinale

C. Réactions inflammatoires de la paroi intestinale

IL-12 T_H1 T B IgG_2 IFN-γ IL-2 TNF-α

Maladie de Crohn

IL-5 T_H2 IgG_1 IgG_3 ANCA

Rectocolite hémorragique

D. Mécanismes physiopathologiques

A. Hépatite auto-immune

L'étiologie de ce syndrome reste inconnu. Le diagnostic repose sur plusieurs critères. La maladie est plus fréquente chez les femmes et est associée aux allèles HLA-DR3 et DR4. L'histologie révèle un aspect typique d'hépatite chronique et la sérologie montre une hypergammaglobulinémie. Les immunosuppresseurs améliorent les symptômes. L'hépatite auto-immune est souvent associée à d'autres maladies auto-immunes : polyarthrite rhumato'ide, glomérulonéphrite, rectocolite hémorragique, maladie de Crohn et thyroidite de Hashimoto. Dans 50 p. 100 des cas, elle s'accompagne également d'une vascularite, d'une cryoglobuhnémie, et enfin d'un syndrome de Gougerot-Sjögren. Les patients présentent les symptômes courants des atteintes hépatiques : ictère, prurit, nausées, diarrhées, fièvre et hépatosplénomégalie. Les transaminases sont élevées et il existe des signes de cholestase.

Cette forme d'hépatite est un syndrome d'auto-immunité dirigée contre des structures des tissus hépatiques. Le rôle physiopathologique des auto-anticorps détectables est inconnu. Ils reconnaissent des protéines structurelles ou des enzymes microsomiales du foie *(liver-kidney microsomal antibodies,* **LKM).** LKM-1 est un anticorps reconnaissant le cytochrome P450 IID6, une enzyme métabolisant des médicaments tels que les bêtabloquants, les anti-arythmiques et les antidépresseurs. LKM-1 est souvent associé aux anticorps dirigés contre HCV. L'hépatite auto-immune pourrait donc être à l'origine une maladie induite par des virus hépatotropes.

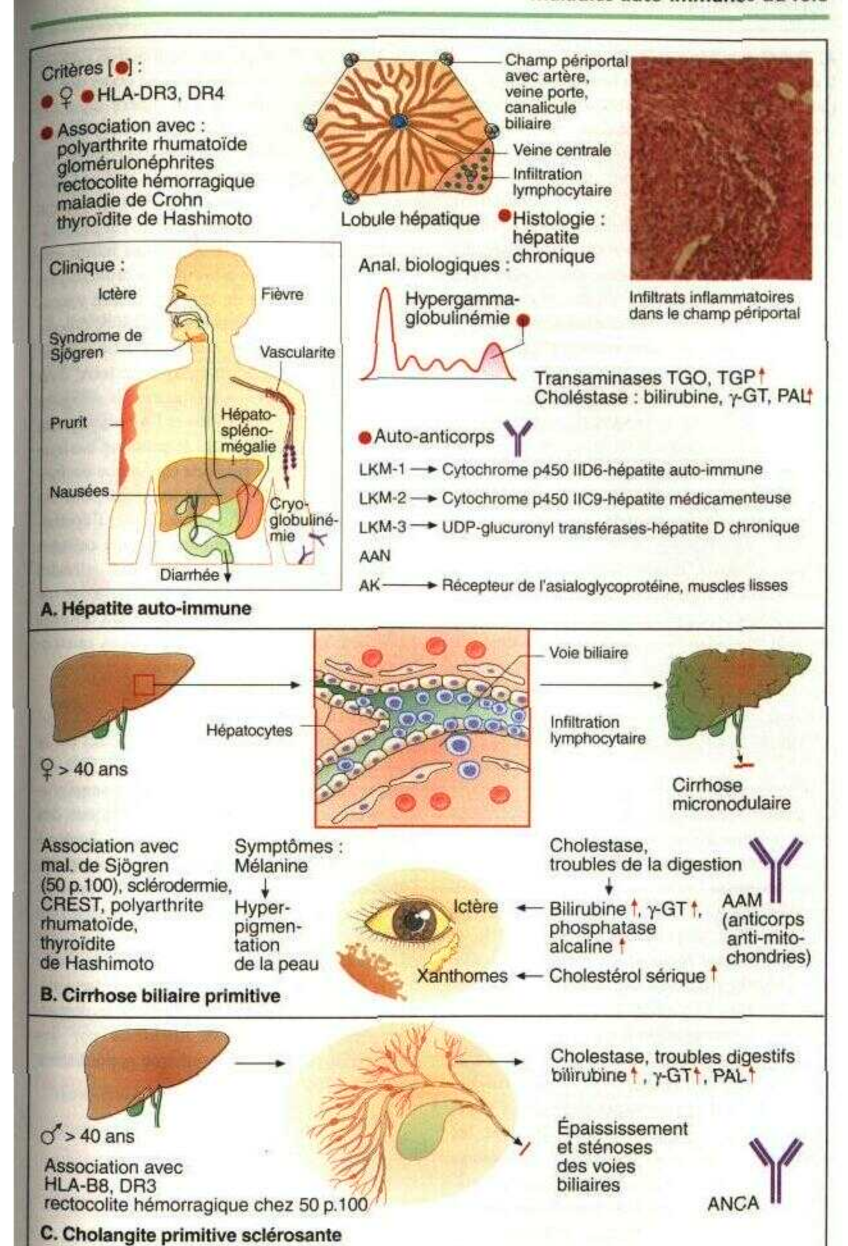
Les auto-anticorps permettent le diagnostic. Le diagnostic différentiel doit néanmoins exclure les hépatites virales ainsi que les hépatopathies d'autre origine, par exemple dues aux médicaments, à l'alcool ou à des déficits enzymatiques héréditaires tels que le déficit en α_1-antitrypsine et la maladie de Wilson. Un typage des allèles HLA doit toujours être effectué. Le traitement immunosuppresseur repose sur la prednisolone seule ou associée à l'azathioprine.

B. Cirrhose biliaire primitive (CBP)

La *CBP* ou *cholangite chronique destructive non suppurative* est une inflammation des petites voies biliaires interlobulaires et atteint surtout les femmes de plus de 40 ans. Outre les signes de cholestase, on observe une augmentation du taux sénque de cholestérol avec éventuellement formation de xanthomes. On remarque également un ictère, un prurit, une hyperpigmentation de la peau et une mauvaise digestion hépatobiliaire. Les manifestations extra-hépatiques révèlent le caractère multisystémique de la CBP. Les atteintes du pancréas exocrine et des glandes lacrymales et salivaires justifient la désignation de «syndrome sec». Dans la moitié des cas, la CBP est associée à un syndrome de Gougerot-Sjôgren mais fréquemment aussi à d'autres maladies auto-immunes. Le sérum contient des anticorps anti-mitochondries (AAM). Ils reconnaissent principalement la sous-unité E_2 du complexe de la pyruvate déshydrogénase. Le rôle des anticorps dans la physiopathologie est incertain. La maladie pourrait être induite par une infection bactérienne. Les immunosuppresseurs sont en général sans effet.

C. Cholangite primitive sclérosante (CPS)

La *CPS* est caractérisée par une inflammation chronique fibrosante des voies biliaires intra- et extra-hépatiques. L'épaississement des parois et les sténoses provoquent une cholestase. La maladie est plus fréquente chez les hommes et est associée à HLA-B8 et DR3. La moitié des patients souffrent simultanément d'une rectocolite hémorragique. Le diagnostic repose sur la détection des ANCA et sur la radiographie des voies biliaires. Comme pour la CBP, le traitement est symptomatique.



A. Hépatite auto-immune

B. Cirrhose biliaire primitive

C. Cholangite primitive sclérosante

A. Prédisposition génétique

L'asthme est une maladie chronique caractérisée par des spasmes initialement réversibles, récurrents des voies respiratoires, accompagnés d'altérations inflammatoires et d'une hyperréactivité bronchique. En présence d'une concentration sérique d'IgE accrue et d'une diathèse allergique, on parle d'un asthme *exogène allergique, extrinsèque* ou *atopique* qui s'oppose à l'*asthme intrinsèque* ou *non allergique.* Mais cette distinction n'est pas absolue et on connaît des formes intermédiaires cliniques et physiopathologiques entre ces deux entités. L'hypersensibilité bronchique et la tendance d'une production accrue d'IgE sont liées à des gènes sur le chromosome 5q312-33. L'incidence générale est **de** 5 p. 100, chez les enfants de 10 p. 100. La forme allergique est plus fréquente.

B. Facteurs déclenchants

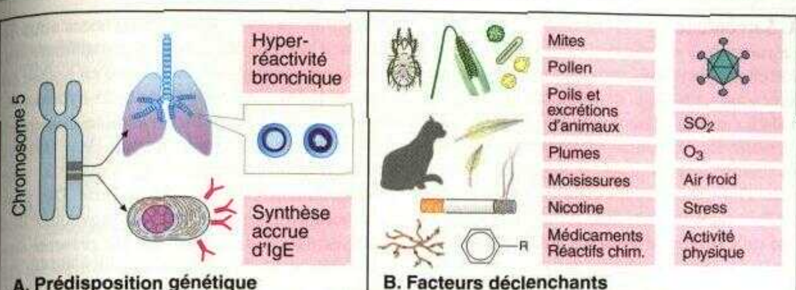
L'*asthme allergique* peut être déclenché par les poils d'animaux, les mites, les plumes et les moisissures. *L'asthme intrinsèque* est provoqué par l'inhalation de réactifs chimiques tels que le dioxyde de soufre (SCy, l'ozone et la fumée de cigarette ainsi que par des infections virales, l'air froid et le stress physique et/ou psychique. Les analgésiques peuvent également induire des crises d'asthme.

C. Physiopathologie

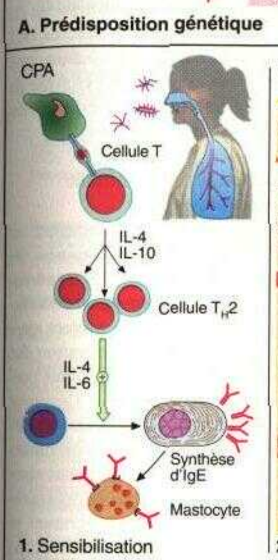
La sensibilisation primaire vis-à-vis des allergènes pourrait avoir lieu dans l'enfance précoce (1.). L'allergène inhalé est incorpore par les CFA de la muqueuse bronchique et présenté aux cellules T CD4 qui vont se différencier en cellules T du type T_H2, sécrétant de l'IL-4 et de l'IL-6. Les granulocytes éosinophiles et basophiles sont activés et il existe une augmentation de la synthèse des IgE. Les molécules d'IgE se lient au récepteur de haute affinité à la surface des mastocytes et des basophiles, et au récepteur de faible affinité des éosinophiles et des macrophages. Lors d'une ré-exposition (2.), l'allergène peut interagir immédiatement avec les molécules d'IgE associées aux membranes. Cette interaction provoque le relargage d'histamine, de protéases, de leucotriènes, de prostaglandine et enfin du facteur activateur des plaquettes (FAP). La bronchoconstriction réactive évolue en deux phases : la fonction pulmonaire diminue considérablement au cours des lo à 20 premières minutes et récupère dans les deux heures suivantes. Cette *réaction précoce* est due à l'histamine, à la prostaglandine D (PGD_2), aux leucotriènes LTC4, LTD4 et LTE4 et enfin aux FAP. Des protéases sont également libérées : la tryptase produit le C3a et la bradykinine à partir de précurseurs, ce qui induit une contraction des fibres musculaires bronchiques et une augmentation de la perméabilité vasculaire. La chymase stimule la sécrétion de mucus. La bronchoconstriction résultante avec œdème et hypersécrétion de mucus provoque toux, dyspnée et stridor. Après 4 à 6 heures, la *réaction tardive* se produit (3.). LTB4 et FAP attirent des éosinophiles qui produisent la protéine basique majeure (PBM) et la protéine cationique éosinophile (PCE), les deux étant toxiques pour les cellules épithéliales. Au stade tardif, l'épithélium est détruit. L'augmentation des cellules calciformes et l'hypertrophie des glandes muqueuses provoquent une accumulation de mucus dans la lumière bronchique. On observe également une hypertrophie des fibres musculaires lisses de la membrane basale.

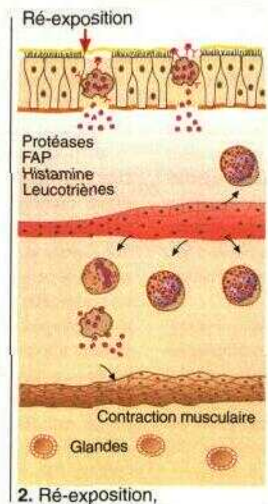
D. Rhinite allergique

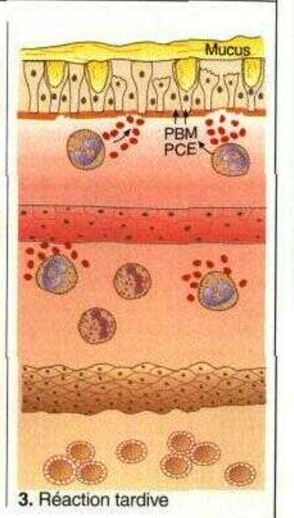
La *rhiĩĩite allergique* est liée au contact de la muqueuse nasale avec des allergènes. Elle est également précédée par une phase de sensibilisation où des molécules d'IgE spécifiques des allergènes se fixent sur les mastocytes. Trente à 60 secondes après l'inhalation de l'allergène, l'étemuement et une sécrétion nasale se produisent. Due à un réflexe central, l'hypersécrétion se produit dans les deux narines. Les allergènes en questions peuvent être identifiés à l'aide d'une intradermoréaction par laquelle les antigènes solubilisés sont injectés dans le derme. Une réaction positive se manifeste par des papules entourées d'un érythème apparaissant après 15 à 30 minutes.

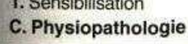


A. Prédisposition génétique **B. Facteurs déclenchants**





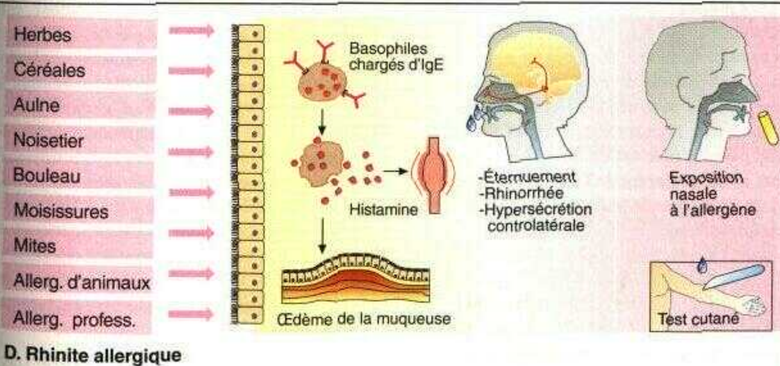




2. Ré-exposition, réaction précoce

3. Réaction tardive

C. Physiopathologie



D. Rhinite allergique

Pathologies

A. Sarcoïdose

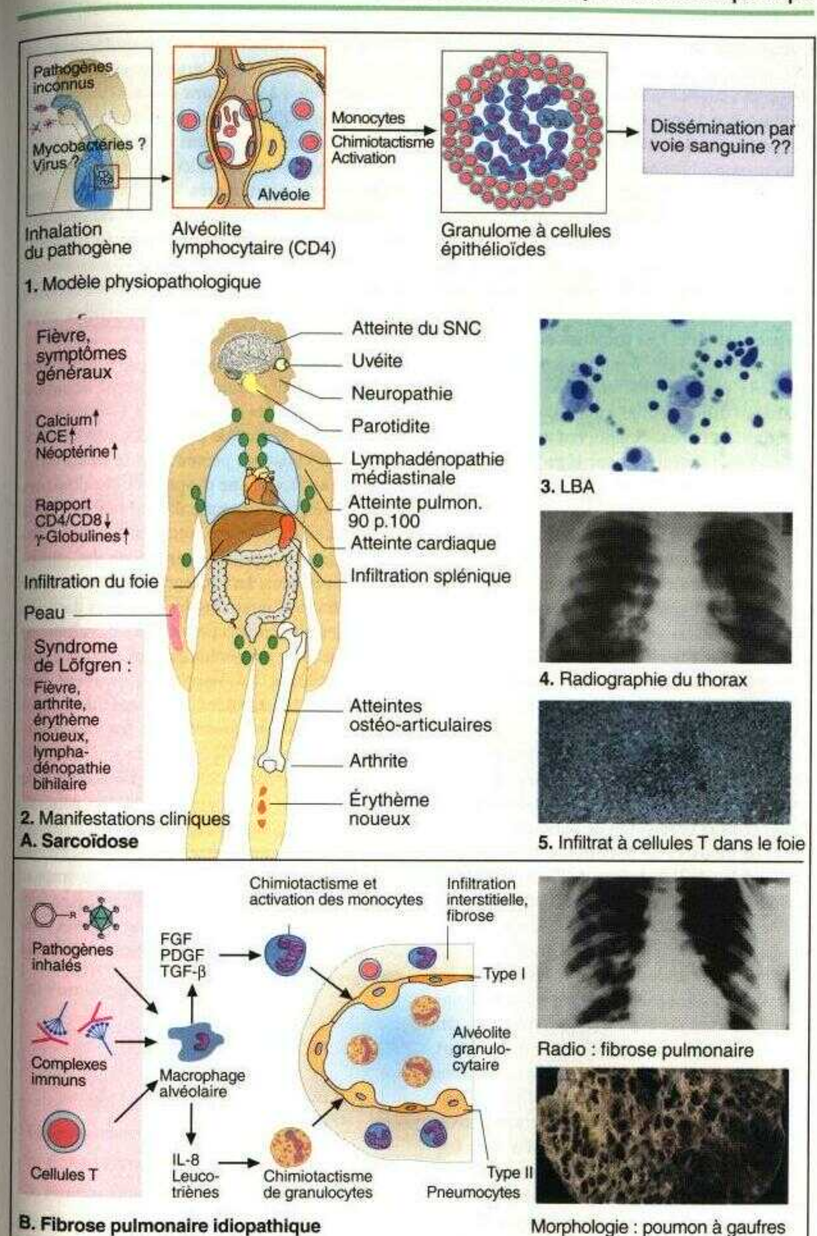
La *sarcoïdose est* une maladie multisystémique d'étiologie inconnue, caractérisée par des granulomes non caséeux dans divers organes. La maladie serait déclenchée par l'inhalation d'un antigène non identifié (1.); les macrophages alvéolaires activés produisent ensuite de l'IL-1 et du TNF stimulant les cellules T. Les cellules T $CD4^+$ s'accumulent dans les alvéoles et sécrètent de l'IL-2, une protéine attirant les monocytes *(monocyte chemoattractant protein-1,* **MCP),** du GM-CSF et du M-CSF. Ces facteurs recrutent les monocytes du sang périphérique qui se transforment en macrophages tissulaires produisant de la fibrine, de la fibronectine, du TGF-p, de l'IL-3, de l'INF-γ et du TNF-a, puis deviennent des cellules épithélioïdes. Ces dernières fusionnent, en cellules géantes multinucléées et forment des granulomes non caséeux (non nécrosant) composés de cellules épithélioïdes. L'IL-4 et l'IL-6 relarguées stimulent des cellules B, ce qui conduit à une hypergammaglobulinémie sérique. Une dissémination par voie sanguine conduit à l'atteinte d'autres organes.

Pour un grand nombre de patients, le diagnostic est posé, à l'occasion d'une radiographie du thorax, par un élargissement bilatéral des ganglions médiastinaux (lymphadénopathie bihilaire) (4.). La maladie peut se manifester par une polyarthrite aiguë des articulations des pieds et des genoux (2. ; syndrome de Lofgren : arthrite, lymphadénopathie bihilaire, fièvre et érythème noueux). Un lavage broncho-alvéolaire (LBA) révèle typiquement une alvéolite à cellules T CD4 (3.). Les cellules T CD4 étant recrutées à partir du sang et de la peau (anergie vis-à-vis des antigènes cutanés !), leur nombre dans le LBA peut dépasser celui dans le sang d'un facteur 10. Le rapport CD4/CD8 dans le sang périphérique est diminué. Les concentrations sériques élevées de TNF-α, d'IL-1 et d'IL-6 sont à l'origine de la fièvre et d'une altération de l'état général.

L'érythème noueux, une inflammation non granulomateuse du tissu adipeux sous-cutané, est la lésion cutanée la plus fréquente. Une atteinte oculaire est fréquente et peut aller de nodules anodins des conjonctives jusqu'à la cécité à la suite d'une uvéite *(voirp.* 230-231). L'atteinte du SNC peut se manifester sous la forme d'une méningite basale granulomateuse L'absorption intestinale du calcium est accrue *en* raison de la transformation de la 25-hydroxyvitamine D en 1,25-hydroxyvitamine D par les macrophages des granulomes. Des lésions ostéolytiques contribuent également à une hypercalcémie et à une hypercalcurie. Des granulomes du myocarde peuvent provoquer des tachycardies ventriculaires. Le foie présente des granulomes périportaux ou des infiltrations de cellules T avec un taux variable de fibroses (5.) Des granulomes de la rate peuvent induire une splénomégalie. Le taux sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) est accru du fait de sa synthèse par les granulomes.

C. Fibrose pulmonaire interstitielle diffuse idiopathique

Une fibrose pulmonaire peut accompagner un grand nombre de maladies; le diagnostic de *fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)* ou *alvéolite fibrosante* est donc un diagnostic d'exclusion. On pense qu'initialement le contact avec un pathogène inconnu induit une activation des macrophages alvéolaires chez des patients présentant une prédisposition génétique. Des virus ou des complexes immuns pourraient être des facteurs déclenchants. Les cytokines produites par les cellules T pourraient intervenir dans cette activation. Les macrophages alvéolaires sécrètent de l'IL-8 et des leucotriènes recrutant et activant les polynucléaires neutrophiles. Ainsi une alvéolite granulocytaire, à la différence de l'alvéolite lymphocytaire de la sarcoïdose, est-elle considérée comme typique de la FPI. Les macrophages alvéolaires produisent aussi des facteurs de croissance des fibroblastes tels que le TGF-P et le *platelet-derived growth factor* **(PDGF).** Par le biais de métabolites actifs de l'oxygène, les macrophages et les neutrophiles alvéolaires peuvent détruire des pneumocytes de type 1. Le nombre de pneumocytes de type 2. qui synthétisent des facteurs chimiotactiques et du fibrogène, s'accroît en compensation. Le syndrome aboutit à une fibrose pulmonaire avec un aspect radiologique et histologique typique (poumons à gaufres).

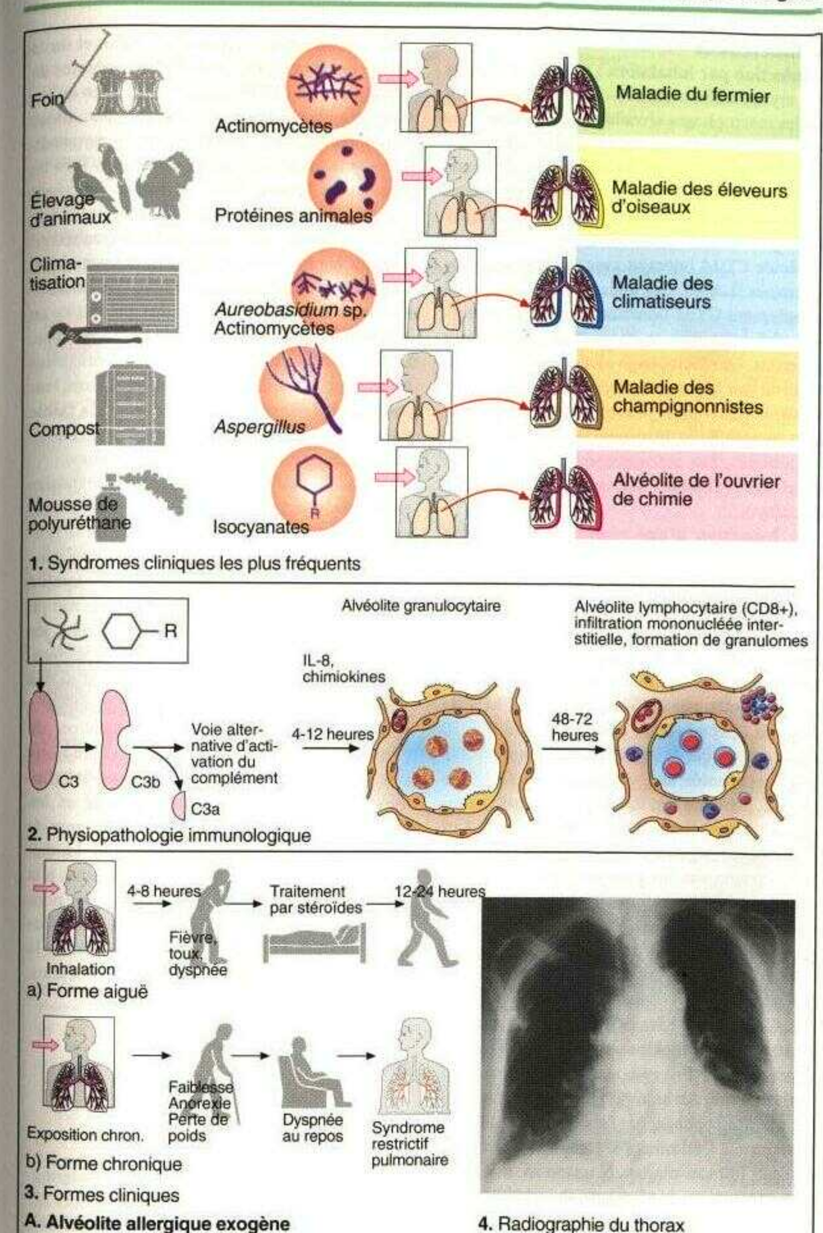

Pathogènes inconnus
Mycobactéries ?
Virus ?
Alvéole
Monocytes
Chimiotactisme
Activation
Dissémination par voie sanguine ??
Inhalation du pathogène
Alvéolite lymphocytaire (CD4)
Granulome à cellules épithélioïdes
1. Modèle physiopathologique
Fièvre, symptômes généraux
Calcium↑
ACE↑
Néoptérine↑
Rapport CD4/CD8↓
γ-Globulines↑
Infiltration du foie
Peau
Syndrome de Löfgren :
Fièvre, arthrite, érythème noueux, lymphadénopathie bihilaire
Atteinte du SNC
Uvéite
Neuropathie
Parotidite
Lymphadénopathie médiastinale
Atteinte pulmon. 90 p.100
Atteinte cardiaque
Infiltration splénique
Atteintes ostéo-articulaires
Arthrite
Érythème noueux
2. Manifestations cliniques
A. Sarcoïdose
3. LBA
4. Radiographie du thorax
5. Infiltrat à cellules T dans le foie
Pathogènes inhalés
Complexes immuns
Cellules T
FGF
PDGF
TGF-β
Macrophage alvéolaire
IL-8
Leucotriènes
Chimiotactisme et activation des monocytes
Chimiotactisme de granulocytes
Infiltration interstitielle, fibrose
Type I
Alvéolite granulocytaire
Type II
Pneumocytes
Radio : fibrose pulmonaire
Morphologie : poumon à gaufres
B. Fibrose pulmonaire idiopathique

A. Alvéolite allergique exogène

1. Syndromes cliniques fréquents : *l'alvéolite allergique exogène (pneumopathie d'hypersensibilité) est due* à une sensibilisation suivie d'une ré-exposition à des allergènes inhalés. Les antigènes responsables parviennent avec des particules de poussière dans les alvéoles où ils déclenchent une réponse immunitaire locale. Les antigènes sont dérivés de bactéries, de champignons, de réactifs chimiques ainsi que de produits d'animaux ou de plantes, et il déclenchent un syndrome uniforme lié à une réaction d'hypersensibilité. Les bactéries ou les champignons interviennent non pas comme agents infectieux mais comme antigènes. Plus de 50 syndromes différents liés à certaines professions ou certains environnements ont été décrit, qui sont en général désignés par le mode d'exposition. Ainsi le foin moisi contient-il des actinomycètes thermophiles responsables de la maladie du poumon de fermier. Des champignons tels *qu'Aspergillus* peuvent être à l'origine de la maladie des champignonnistes. Les appareils de climatisation et d'humidification de l'air ambiant ainsi que lesjacuzzis et les saunas offrent des conditions de croissance idéales pour les actinomycètes thermophiles, *Klebsiella,* les amibes, *Candida* et les auréobasidies. L'exposition aux excréments de pigeons et d'autres oiseaux provoque la maladie des éleveurs d'oiseaux. Parmi les reactifs chimiques en cause, notons les isocyanates et les anhydrides qui sont utilisés dans la production de plastique, de peinture et de mousses de polyuréthane, et qui sont responsables de l'alvéolites de l'ouvrier de chimie. Malgré la diversité des étiologies, les mécanismes physiopathologiques et l'évolution clinique sont relativement uniformes.

2. Physiopathologie immunologique : les particules inhalées peuvent induire la production de précipitines de type IgG qui forment des complexes immuns activant le complément. Même en l'absence d'anticorps, une activation du complément peut se produire par la voie alternative du complément, qui peut être activée directement par la poussière inhalée. Les facteurs du complément ont un effet chimiotactique sur les granulocytes neutrophiles ainsi recrutés dans les alvéoles. Les macrophages activés relarguent plusieurs monokines : l'IL-8 augmente le chimiotactisme des granulocytes, ce qui induit une alvéolite granulocytaire importante dans les 4 à 12 heures suivant l'exposition à l'antigène. D'autres monokines recrutent des cellules T dans les septums alvéolaires et l'espace interstitiel ou stimulent la production de facteurs autocrines. Après 48 à 72 heures, une infiltration par des cellules T $CD8^+$ est détectée dans le lavage broncho-alvéolaire (à la différence de l'infiltration $CD4^+$ de la sarcoïdose). L'histologie montre des infiltrations de cellules mononucléées dans l'espace interstitiel avec émergence de petits granulomes.

3. Évolution **clinique** : on distingue des formes aiguës et chroniques : *Informe aiguë* est observée après des expositions à l'antigène de courte durée. Après une période de latence de 4 à 8 heures le patient présente de la fièvre avec frissons, une toux, une dyspnée et des douleurs musculaires qui régressent au bout de 18 à 24 heures en l'absence d'autre contact avec l'antigène. Une ré-exposition provoque des symptômes identiques. La radiographie peut révéler des infiltrations interstitielles noueuses dans les parties inférieures des poumons. Un traitement spécifique n'est en général pas nécessaire. Dans les cas sévères, les symptômes peuvent être atténués par les stéroïdes. Une *exposition chronique,* c'est-à-dire caractérisée par des intervalles courts entre les expositions, évolue de façon beaucoup moins favorable. Initialement, le patient présente une altération de l'état général, une anorexie et une perte de poids sans fièvre, puis un syndrome restrictif pulmonaire de la ventilation avec une dyspnée au repos. À long terme, l'atteinte chronique du parenchyme pulmonaire conduit à une fibrose avec des modifications fibrosantes interstitielles à la radiographie (4.).



1. Syndromes cliniques les plus fréquents

2. Physiopathologie immunologique

a) Forme aiguë

b) Forme chronique

3. Formes cliniques

A. Alvéolite allergique exogène

4. Radiographie du thorax

A. Tuberculose

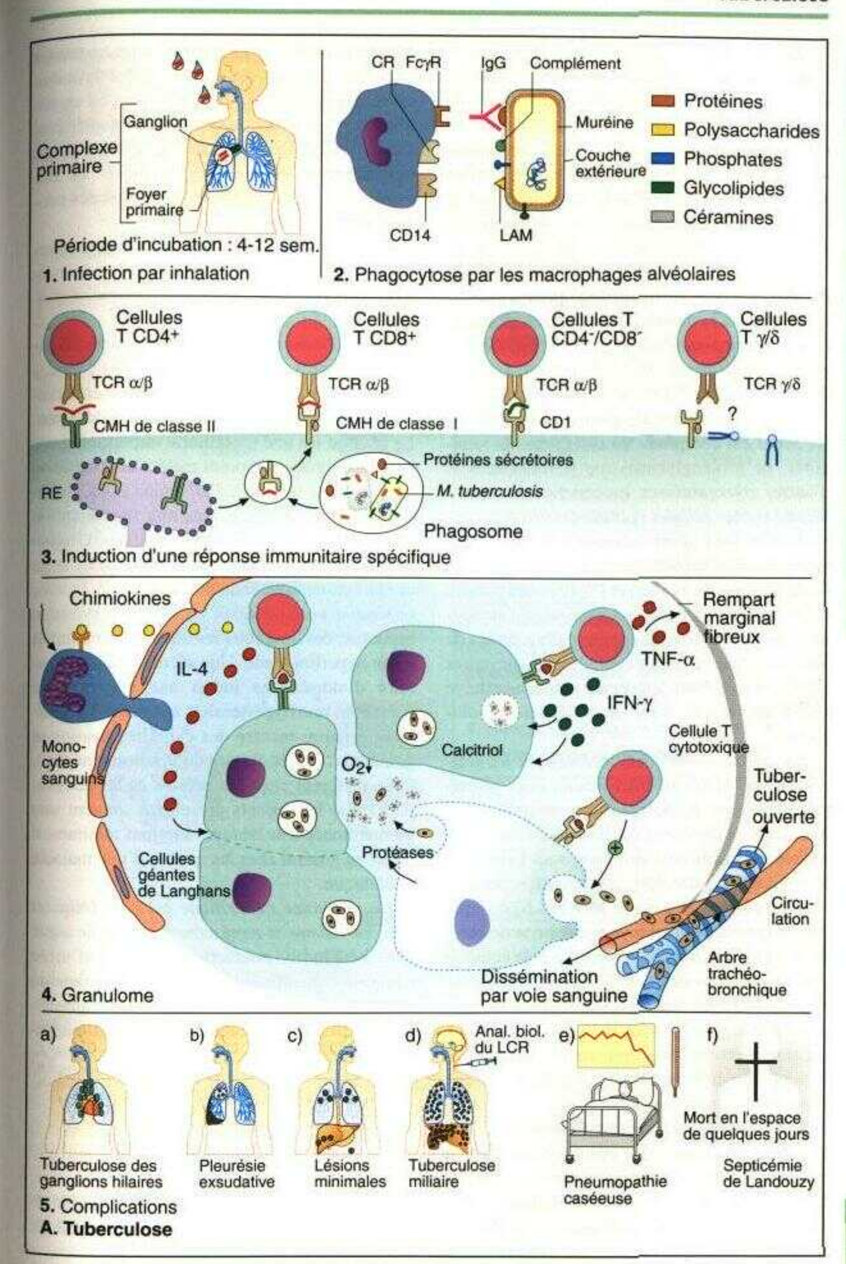
1. Infection par inhalation : suite à l'inhalation des mycobactéries, celles-ci sont phagocytées par les macrophages alvéolaires. La phagocytose se produit principalement à l'aide de récepteurs (2.) Certains récepteurs reconnaissent des antigènes de surface communs à tous les procaryotes alors que d'autres sont spécifiques d'antigènes mycobactériens ; par exemple, la molécule CD 14 interagit avec les lipo-arabinomannanes (LAM). Des anticorps et le facteur du complément C3 se lient aux molécules de surface du pathogène et sont reconnus par leur récepteur. Le macrophage alvéolaire étant incapable de tuer les mycobactéries phagocytées, ces dernières survivent et peuvent même se propager dans la cellule en bloquant la maturation des phagosomes. Les macrophages migrant vers les ganglions régionaux induisent une réponse T spécifique.

3. Induction d'une réponse immunitaire spécifique : *Mycobacterium tuberculosis* sécrète des protéines dans le phagosome; initialement, il s'agit de protéines exportées, puis de composants de la paroi cellulaire et enfin de protéines internes de la bactérie après son autolyse. Des fragments apprêtés de 10 à 20 acides aminés sont présentés par les molécules du CMH de classe II, des peptides plus courts de 8 à 10 acides aminés par celles de classe I. La molécule CD1, apparentée aux molécules du CMH de classe I, présente des lipides bactériens stimulant préférentiellement les cellules T CD4 et CD8 doubles négatives. Les antigènes mycobactériens contenant des groupes phosphates activent également les cellules T γδ. Les molécules présentatrices de ces antigènes sont actuellement inconnues ; les ligands contenant des phosphates pourraient être directement présentés à la surface cellulaire.

4. Granulome : les cellules T CD4 activées sécrètent des chimiokines attirant les monocytes du sang et le TNF-a responsable de la formation du granulome. Au sein du granulome, l'activation du macrophage par les cytokines a pour conséquence l'élimination complète des mycobactéries intracellulaires. Néanmoins, le granulome contient en général une accumulation de pathogènes isolés de l'environnement. Cette isolation repose sur la formation d'un rempart marginal fibreux sous l'influence du TNF-a et sur la fusion des macrophages en cellules géantes de Langhans sous l'influence de l'IL-4. Bien qu'infecté, l'hôte ne développe pas de tuberculose symptomatique. Un équilibre entre les mycobactéries et le système défensif s'établit au sein du granulome. L'interféron γ active les fonctions tuberculostatiques des macrophages par l'intermédiaire d'une synthèse accrue de calcitriol activant les fonctions effectrices microbicides, Les macrophages activés sécrètent des métabolites actifs de l'oxygène et des protéases au niveau du centre du granulome qui se nécrose. Les cellules T cytotoxiques $CD8^+$ activées lysent les macrophages infectés qui libèrent alors leur contenu dans le centre nécrotique, où la faible concentration d'O_2 et la présence de protéase inhibent la prolifération des mycobactéries.

Dans le cas d'une destruction cellulaire excessive, il existe une caséification du granulome : des lésions importantes de tissus se produisent, les mycobactéries peuvent pénétrer dans **la** circulation et disséminer dans la quasi-totalité **des** organes de l'hôte. Si le granulome rompu communique avec un conduit bronchique, les mycobactéries sont libérées dans l'arbre trachéo-bronchique et peuvent induire d'autres infections (« tuberculose ouverte »).

5. Complications : une perturbation de l'équilibre évoqué plus haut peut conduire à une extension de l'infection. La tuberculose des ganglions hilaires, l'épanchement pleural et les foyers dans les pointes pulmonaires *(foyers de Simon)* sont des complications typiques. La dissémination généralisée hématogène conduit à la formation de milliers de foyers dans les poumons, le foie, la rate et les méninges (tuberculose miliaire). La pneumopathie caséeuse et la septicémie de Landouzy sont en général létales.



A. Tuberculose

Des mécanismes immunologiques sont à l'origine de la plupart des atteintes rénales. La majorité des affections font intervenir des anticorps; les mécanismes cellulaires sont de moindre importance. Les maladies immunologiques des reins concernent majoritairement le glomérule, peut-être à cause de sa fonction de filtration. Les phénomènes immunologiques **liés** aux angéites ne sont pas traités ici.

A. Mécanismes immunologiques

L'illustration 1. montre les structures glomérulaires principales. Pour atteindre l'espace urinaire glomérulaire, un soluté doit franchir d'abord l'endothélium perforé des capillaires, puis la membrane basale glomérulaire **(MBG).** La MBG est composée de collagène, de laminines, de protéoglycanes, de fibronectines et d'autres glycoprotéines. La couche suivante est formée par les *cellules épithéliales viscérales* ou *podocytes* avec leurs extensions en forme de pied. L'espace urinaire se trouve entre l'épithélium viscéral (podocytes) et l'épithélium pariétal de la capsule de Bowman. Le glomérule est soutenu par le mésangium, composé d'un réseau de cellules mésangiales. Ces cellules phagocytaires mobiles sécrètent la substance fondamentale, le collagène, et une série de médiateurs biologiques.

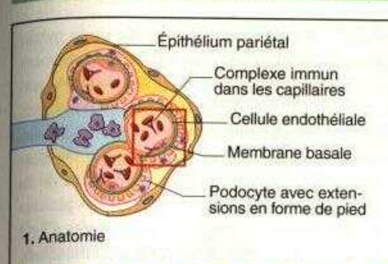
Les maladies des reins médiées par les anticorps font intervenir trois mécanismes principaux (2.) : les complexes immuns préformés circulants se déposent sur la face interne de la membrane basale des capillaires, sous l'endothélium (2.a); d'autre part, les anticorps peuvent réagir directement avec la MBG (2.b) ou avec des antigènes des podocytes (néphrite de Heymann, 2.c). Les immunoglobulines et le complément sont visualisés à l'aide d'antisérums fluorescents : les complexes immuns préformés et les anticorps contre les antigènes épithéliaux apparaissent sous forme granulaire, alors que les anticorps spécifiques de la membrane basale donnent un aspect linéaire continu.

Les dépôts d'anticorps peuvent mener à une activation du complément et à une formation de pores, et induire ainsi des lésions directes des cellules épithéliales ou endothéliales (3.). D'autre part, les anticorps peuvent se lier au récepteur Fc des monocytes, des macrophages, des granulocytes et des thrombocytes, induisant ainsi leur activation ou, dans le cas des thrombocytes, leur agrégation. Cette activation est amplifiée par les produits du clivage du complément, surtout le C5a. Des protéases, des cytokines, des eicosanoi'des, des réactifs oxydants et des oxydes nitriques sont libérés. Ces cytokines peuvent attirer et activer des cellules T.

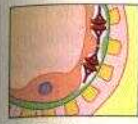
Les lésions glomérulaires peuvent provoquer deux syndromes cliniques différents : le syndrome néphrotique (B.) et le syndrome néphntique (C.).

Le *syndrome néphrotique* est caractérisé par une filtration accrue de protéines dans l'espace urinaire, liée aux lésions des cellules endothéliales, de la membrane basale et des podocytes Le résultat est une protéinurie importante avec perte de protéines de poids moléculaire faible ou intermédiaire telles que l'albumine et les immunoglobulines ; il existe donc une augmentation de la proportion des α_2- *et* p-globulines. L'hypoalbuminémie est responsable d'une baisse de la pression osmotique sanguine et induit un œdème généralisé avec pleurésie et ascite. La synthèse hépatique des lipoprotéines est accrue et conduit à une hyperlipidémie. Une sécrétion compensatoire d'aldostérone induit une rétention du sodium et une hypertension artérielle. Le sédiment urinaire montre des cylindres hyalins et granuleux. Les étiologies du syndrome néphrotique diffèrent chez les enfants et les adultes. Alors que les enfants présentent souvent une glomérulonéphrite bénigne à lésions minimes, il s'agit en général chez les adultes d'une maladie systémique.

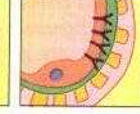
Le *syndrome néphritique* est plus fréquent chez les enfants et représente une maladie aigué avec hématurie, production diminuée d'urine (oligurie), insuffisance rénale et hypertension artérielle. Il est principalement dû à une glomérulonéphrite post-infectieuse ou à une glomérulonéphrite maligne.



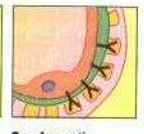
1. Anatomie



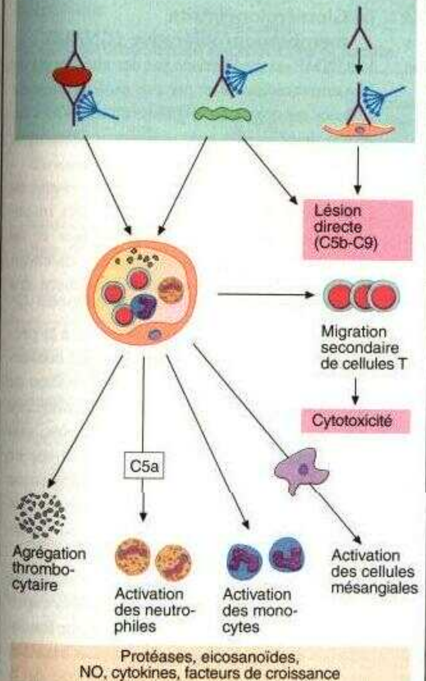
2a. Dépôt de complexes immuns



2b. Ac anti-membrane basale

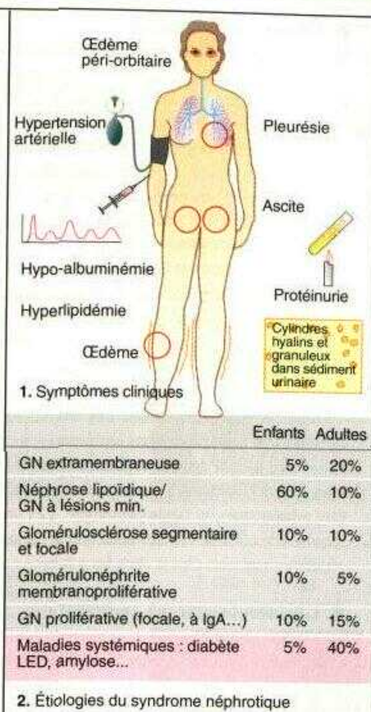


2c. Ac anti-cellules épithéliales



3. Médiateurs des lésions glomérulaires

A. Mécanismes

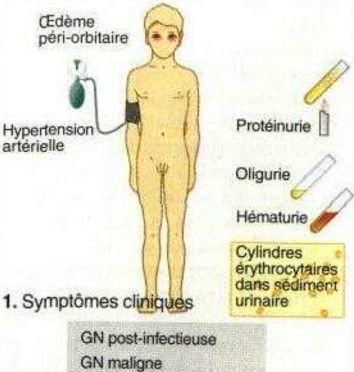


1. Symptômes cliniques

	Enfants	Adultes
GN extramembraneuse	5%	20%
Néphrose lipoïdique/ GN à lésions min.	60%	10%
Glomérulosclérose segmentaire et focale	10%	10%
Glomérulonéphrite membranoproliférative	10%	5%
GN proliférative (focale, à IgA...)	10%	15%
Maladies systémiques : diabète LED, amylose...	5%	40%

2. Étiologies du syndrome néphrotique

B. Syndrome néphrotique



1. Symptômes cliniques

GN post-infectieuse
GN maligne
Néphropathie à IgA

2. Étiologies du syndrome néphritique

C. Syndrome néphritique

A. Néphrose lipoïdique

La *néphrose lipoïdique* ou *syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes* est une maladie bénigne et l'étiologie la plus fréquente du syndrome néphrotique chez l'enfant. Alors que l'analyse microscopique conventionnelle ne révèle aucune anomalie, l'analyse des glomérules en microscopie électronique montre la perte ou la fusion des pieds des podocytes *(voir* photographie). Les podocytes contiennent des dépôts (flèche) à proximité de la membrane basale. Une formation de microvillosités (M) est également typique. L'étiologie de la maladie est incertaine. Des cytokines produites par les cellules T pourraient détruire l'architecture des podocytes. L'atteinte des podocytes est responsable de la filtration accrue de protéines. Les altérations de la néphrose lipoïdique sont entièrement réversibles ; 90 p. 100 des cas répondent à un traitement par des corticostéroïdes qui doivent parfois être administrés de façon prolongée. Les doses requises de corticostéroïdes ainsi que le risque de récidives sont plus élevés chez les adultes.

B. Glomérulosclérose segmentaire et focale

Cette maladie (aussi appelée hyalinose segmentaire et focale avec syndrome néphrotique) est caractérisée par une sclérose atteignant un nombre limité de glomérules ou même une partie de certains glomérules *(voir* photographie).

Ces altérations sont observées dans le cadre d'une infection par le VIH, un abus de drogue, une néphropathie à IgA ou secondairement à une hypertrophie compensatoire. La maladie peut aussi être idiopathique. Dix pour cent des syndromes néphrotiques sont dus à une hyalinose segmentaire et focale. Il est possible que la maladie corresponde à une forme plus sévère du «syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes ». Les dépôts de lipides, de fibrine, de facteur C3 du complément et d'immunoglobulines de type IgM provoquent une réaction mésangiale avec hyalinose et sclérose. L'analyse histologique révèle le caractère segmentaire de la sclérose (voir photographie). La maladie répond peu aux corticostéroïdes, 50 p. 100 des patients développent une insuffisance rénale en l'espace de 10 ans.

C. Glomérulonéphrite extra membraneuse

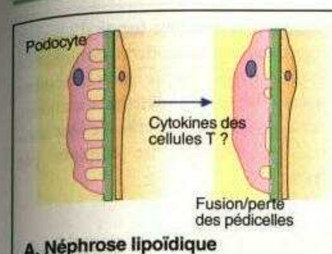
La glomérulonéphrite extramembraneuse est caractérisée par des dépôts de complexes immuns à la face sous-épithéliale de la rnem brane basale. Les anticorps reagissent localement avec des antigènes endogènes des podocytes ou avec des antigènes filtrés déposés. Quatre-vingts pour cent des cas sont idiopathiques, les formes dues aux maladies systémiques ou aux médicaments sont plus rares. L'épaississement de la membrane basale ainsi que la perte des processus podoformes sont typiques. Les dépôts d'IgG et de C3 sont distribués de façon non homogène donnant une fixation granuleuse lors de l'examen en immunofluorescence *(voir* photographie). Une sclérose des glomérules peut se développer. La maladie se présente en général sous forme d'un syndrome néphrotique bénin. Dans 40 p. 100 des cas, une lente progression aboutit à une insuffisance rénale. La maladie repond mal aux corticostéroïdes.

D. Glomérulonéphrite membranoproliférative (GNMP)

La GNMP est caractérisée par des altérations de la membrane basale et par une prolifération de cellules mésangiales et glomérulaires. On distingue deux formes avec une physiopathologie distincte :

- le type 1 (deux tiers des cas) est associé au LED, aux hépatites B et C et à d'autres infections. Les dépôts d'immunoglobulines et de complément se trouvent au niveau sous-endothélial et représentent vraisemblablement des complexes immuns ;
- le type II (un tiers des cas) est lié à la présence d'un anticorps dirigé contre la C3 convertase *(facteur C3 néphntique).* La stabilisation de la convertase par l'anticorps a pour résultat une activation continuelle de C3. Les dépôts sont partiellement composés de C3 et localisés au sein même de la membrane. La microscopie électronique *(voir* photographie) montre des *dépôts denses* caractéristiques dans la membrane basale.

Dans les deux formes de GNMP, il existe un double contour *(tram track)* des parois capillaires, dû à l'interposition de la substance fondamentale mésangiale entre la membrane basale et les cellules endothéliales. Le pronostic de la maladie, et particulièrement de type II, est mauvais. Soixante-dix pour cent des patients développent une insuffisance rénale. Il n'existe aucun traitement efficace et l'utilisation des corticostéroïdes est controversée.



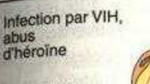
Perte des pédicelles → Albuminurie → Accumulation de lipides dans cellules tubulaires → Syndrome néphrotique



Bonne réponse aux corticostéroïdes, pronostic favorable

Microscopie électronique

A. Néphrose lipoïdique

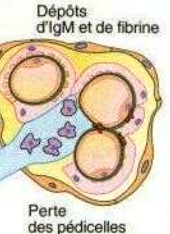


Infection par VIH, abus d'héroïne

Secondaire à d'autres GN

Secondaire à une hypertrophie compensatoire

Idiopathique



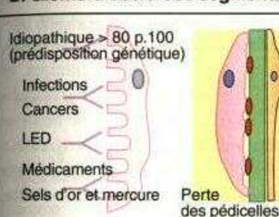
Lésion des cellules épithéliales → Dépôts de protéines, lipides, fibrine → Prolifération mésangiale

Faible réponse aux corticostéroïdes



Lésions segmentaires

B. Glomérulosclérose segmentaire et focale



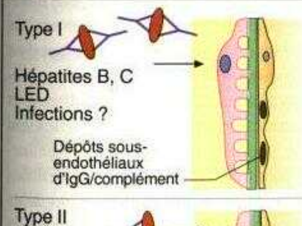
Épaississement de la membrane basale → Protéinurie non sélective → 40 p.100 d'évolution progressive avec insuffisance rénale

Faible réponse aux corticostéroïdes



Dépôts granulaires d'IgG

C. Glomérulonéphrite extramembraneuse



Syndrome néphrotique/néphrite aiguë →

40 p.100 d'insuffisance rénale progressive

30 p.100 d'insuffisance rénale partielle

30 p.100 de syndrome néphrotique persistant



Double contour des parois capillaires (*tram track*)



ME : « dépôts denses »

D. Glomérulonéphrite membranoproliférative (GNMP)

A. Glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse

Cette maladie est typiquement consécutive à une infection par des streptocoques mais aussi par des pneumocoques, des staphylocoques ou des virus. Quelques semaines après une pharyngite ou une dermatite streptococcique, une fièvre avec hématurie apparaît. Des dépôts de complexes immuns et de complément se forment à la face sous-épithéliale de la membrane basale. L'analyse histologique montre un tissu riche en cellules avec prolifération diffuse des cellules endothéliales et mésangiales ainsi qu'une infiltration leucocytaire dans la lumière des capillaires. L'évolution est favorable, particulièrement chez les enfants. Ces derniers développent rarement une insuffisance rénale chronique alors que 50 p. 100 des adultes présentent une évolution chronique progressive.

B. Glomérulonéphrite maligne

La *glomérulonéphrite maligne* ou ***rapidement*** *progressive (GNRP)* correspond plus à un syndrome qu'à une maladie spécifique. Indépendamment de l'étiologie, on observe la formation de *croissants* dans les glomérules. Ces structures se forment suite à la filtration de fibrine dans l'espace urinaire, liée à une prolifération des cellules épithéliales du revêtement de la capsule de Bowman et à une infiltration monocytaire. L'immunohistologie permet de distinguer trois types :

- le *type 1* est caractérisé par des auto-anticorps dirigés contre la membrane basale. Ces anticorps présentent parfois une réaction croisée avec la membrane basale des alvéoles et sont responsables du syndrome de Goodpasture avec insuffisance rénale et hémorragie alvéolaire. L'immunochimie *(voir* photographie) révèle des dépôts diffus linéaires d'IgG et souvent aussi de C3 le long de la membrane basale glomérulaire ;
- le *type 11* est caractérisé par des dépôts de complexes immuns. Cette forme de GNRP peut être secondaire à une néphrite streptococcique, à une néphropathie à IgA, à un LED ou à un purpura de Schonlein-Henoch, ou être idiopathique ;
- le *type III* est caractérisé par l'absence d'anticorps anti-MBG et de complexes immuns, et donc désigné « pauci-immun », Une vascularite avec des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) est fréquente.

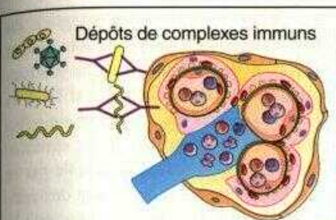
La GNRP se présente sous forme d'un syndrome néphritique avec oligurie et insuffisance rénale aiguë. Le pronostic varie selon le nombre **de** glomérules affectés. Un traitement immunosuppresseur agressif peut être efficace; les anticorps anti-MBG peuvent être éliminés par plasmaphérèse.

C. Néphropathie à IgA

La néphropathie à IgA est la maladie glomérulaire la plus fréquente au monde. Elle est typiquement consécutive à une infection des voies respiratoires chez l'enfant ou l'adolescent. Une prédisposition génétique est probable. La maladie est définie par des dépôts d'IgA dans le mésangium *(voir* photographie). Ces dépôts sont restreints au mésangium, à la différence du purpura de Schonlein-Henoch où ils se trouvent également dans le tube gastro-intestinal, les articulations et la peau. Les complexes immuns mésangiaux de type IgA induisent une activation de la voie alternative du complément et une prolifération cellulaire. En fonction de la sévérité, on observe des altérations segmentaires et focales (voirp. 210) mais aussi des «croissants» associés à la GNRP. L'évolution est bénigne chez les enfants mais chronique et progressive chez les adultes. Plus de la moitié des patients développent une insuffisance rénale terminale.

D. Néphrite tubulo-interstitielle

Des altérations inflammatoires de l'espace interstitiel rénal peuvent résulter d'infections, de l'administration de médicaments, mais aussi se produire sans cause identifiable. Les patients présentent des symptômes généraux, une oligurie et une insuffisance rénale aiguë éventuellement compliquée d'une déshydratation. L'analyse morphologique montre une infiltration de cellules mononucléées, de granulocytes et d'éosinophiles dans l'espace interstitiel *(voir* photographie), et des granulomes en cas d'administration prolongée de médicaments. La maladie semble due à une reaction d'hypersensibilité retardée. Une réaction d'hypersensibilité de type 1 pourrait également être impliquée chez les patients présentant une augmentation sérique des IgE. L'arrêt des médicaments en cause peut permettre la régression des symptômes.



Symptômes généraux, hématurie
↓
Glomérules riches en cellules
↓ Enfants → > 80 p.100 guérison
↓ Adultes → ~50 p.100 guérison

Traitement spécifique inconnu



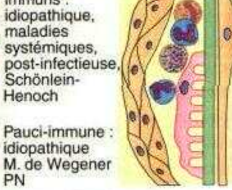
A. Glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse

« Hypercellularité »

Type I Ac anti-membrane basale avec/sans hémorragie pulmonaire

Type II Avec complexes immuns : idiopathique, maladies systémiques, post-infectieuse, Schönlein-Henoch

Typ III Pauci-immune : idiopathique M. de Wegener PN



Début aigu : oligurie, urémie
↓
90 p.100 d'insuffisance rénale



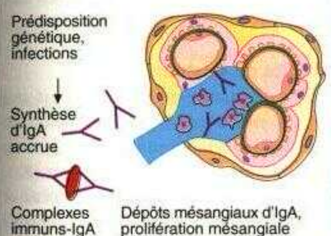
Croissant

Traitement immuno-suppresseur agressif : stéroïdes à fortes doses, cyclophosphamide



Dépôt linéaire d'IgG

B. Glomérulonéphrite maligne





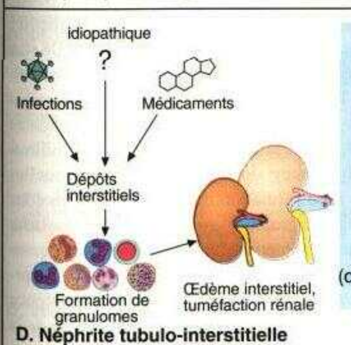


Traitement spécifique inconnu



Dépôts d'IgA

C. Néphropathie à IgA



Prise de médicaments
↓
Fièvre, éosinophilie, exanthème (25 p.100)
↓
Lésion rénale (hématurie, protéinurie, leucocyturie)
↓
Insuffisance rénale (danger de déshydratation)

Réhydratation Stéroïdes ??



Infiltrats éosinophiles

D. Néphrite tubulo-interstitielle

A. Auto-antigènes de la glande thyroïde

L'hormone thyréotrope (TSH) est produite dans l'antéhypophyse et se lie au récepteur de la TSH à la surface des cellules thyroïdiennes. Cette liaison induit l'oxydation de l'iodure en iode (I,) ; la réaction de l'iode avec la thyrosine crée les molécules mono-iodotyrosine (MIT) et di-iodotyrosine (DIT) qui, après liaison à la thyroglobuline (TG), sont converties en tri-iodothyronine (T3) et tétra-iodothyronine (thyroxine, T4) par la thyroperoxydase (TPO). Après, clivage protéolytique de la TG, les hormones T3 et T4 sont libérées dans le sang. Les patients présentant une pathologie thyroïdienne possèdent des anticorps circulants contre la totalité des protéines évoquées.

B. Principaux auto-anticorps

Les auto-anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH (TSHR) jouent le rôle physiopathologique le plus important. Ils peuvent soit *imiter* la fonction de la TSH (immunoglobuline stimulant la thyroïde, **IST)** et ainsi provoquer une hyperthyroïdie, soit *bloquer* la stimulation de la thyroïde par la TSH (immunoglobuline bloquant la stimulation de la thyroïde, **IBST)** et ainsi provoquer une hypothyroïdie. Un troisième groupe d'anticorps (immunoglobulines inhibant la liaison de la TSH, **IILT)** peut également stimuler le TSHR et inhiber la liaison de la TSH, ce qui provoque une hyper- ou une hypothyroïdie.

C. Maladie de Basedow

La maladie de Basedow est le prototype de *Vhyperîhyroidie immunologique*. Elle atteint préférentiellement les femmes et est associée aux haplotypes HLA-DR3 et B8. Les patientes présentent une hypertrophie diffuse de la glande thyroïdienne (goitre), accompagnée d'autres symptômes typiques tels que des yeux faisant saillie (exophtalmie), un épaississement de la peau et un myxœdème prétibial dû à une accumulation de mucopolysaccharides. Les taux élevés des hormones T3 et T4 augmentent la sensibilité aux catécholamines, ce qui induit une irritabilité, une transpiration importante, une intolérance à la chaleur, une perte de poids, des diarrhées, des tremblements et une tachycardie.

Les auto-anticorps dirigés contre le TSHR sont vraisemblablement issus d'anticorps dirigés contre des antigènes viraux homologues au TSHR (2.). Les cellules T de type T_H2 induisent la différenciation de plasmocytes et la production d'anticorps par l'intermédiaire d'IL-4 et d'IL-6. Les auto-anticorps (IST) ont un effet agoniste sur le TSHR. En revanche, la stimulation par les IST est plus durable que celle par la TSH. Les patients possèdent également des anticorps anti-IBST (B.). Ces derniers bloquent la liaison de la TSH à la totalité des domaines extracellulaires du TSHR. Les patients peuvent donc développer une fonction accrue, diminuée ou normale de la thyroïde.

L'*ophtalmopaîhie endocrinienne* (3.) est en général liée à une maladie de Basedow mais peut se produire comme syndrome indépendant. L'exophtalmie *(voir* photographie) est due à un œdème des muscles oculaires *(voir* image tomodensitométrique), ainsi qu'à une prolifération du tissu conjonctif rétro-orbitaire et à une infiltration leucocytaire. Les fibroblastes rétro-orbitaires semblent exprimer des molécules similaires au TSHR ainsi que des molécules d'adhésion qui les rendent sensibles aux anticorps dirigés contre le TSHR.

D. Thyroïdite de Hashimoto

La thyroïdite destructive de Hashimoto est une étiologie fréquente d'une *hypothyroïdie*, qui se caractérise par des symptômes d'intolérance au froid, une bradycardie et un gain de poids (E.). Le myxœdème concerne la totalité de la peau et est dû à une infiltration cutanée de mucopolysaccharides. La maladie semble être induite par des cellules T de type T_H1 sécrétrices de TNF-a, d'IL-2 et d'INF-γ qui soutiennent la destruction du tissu glandulaire par des cellules T CD8. La destruction de cellules thyroïdiennes par les cellules T conduit à la libération d'antigènes cellulaires et provoque une formation secondaire d'anticorps contre la TPO ou la TG. Une infiltration lymphocytaire de la thyroïde, éventuellement avec formation de follicules lymphoi'des *(voir* photographie) est observée. La maladie touche préférentiellement les femmes, est associée à HLA-DR3 et DR5 et devient cliniquement apparente, après une période de latence prolongée, au stade de destruction avancée de la glande.

TSH
RTSH (récepteur)
TPO
I_2 I_2 I_2 I_2 I_2 I_2
T_3
T_4
T_4 T_3
Thyréo-globuline

A. Auto-antigènes de la glande thyroïde

Cible	Ac	Effet des Ac
Thyréoglobuline (TG)	Ac TG	
Antigène micro-somial, thyroperoxy-dase (TPO)	Ac anti-TPO	Iodisation réduite de TG
Récepteur de la TSH	IST	Immunoglobuline stimulant la thyroïde : hyperthyroïdie (maladie de Basedow)
	IILT	Immunoglobuline inhibant la liaison de la TSH : hyper- ou hypothyroïdie
	IBST	Immunoglobuline bloquant la stimulation de la thyroïde : hypothyroïdie

B. Principaux auto-anticorps

Exophthalmie
Goitre
Intolérance à la chaleur
Palpitations
Tachycardie
Diarrhée
Tremblements
Perte de poids
HLA-DR3+
HLA-B8+
Myxœdème prétibial

1. Symptômes cliniques

CPA
TH2
Antigène viral : « mimétisme » du RTSH ?
IL-4, IL-6
Cellule B
T3,T4↑↑
TSH↓
RTSH

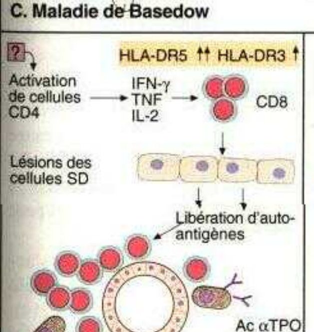
2. Physiopathologie immunologique

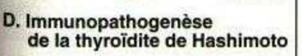
Exophthalmie

TDM des muscles oculaires

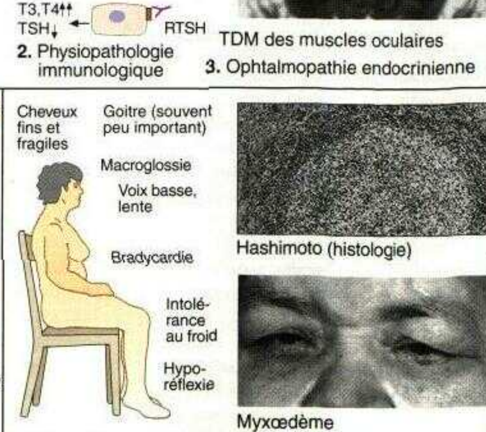
3. Ophtalmopathie endocrinienne

C. Maladie de Basedow





D. Immunopathogenèse de la thyroïdite de Hashimoto



Hashimoto (histologie)

Myxœdème

E. Symptômes cliniques de l'hypothyroïdie

Pathologies

L'insuline contrôle le métabolisme du glucose sanguin par les cellules. Chez les patients avec un diabète, ce processus est perturbé par un *défaut d'insuline (diabète insuline-dépendant de type I, D1D)* ou par une *résistance vis-à-vis de l'insuline (diabète de type 2).* Le diabète de type 1 est en général dû à une maladie auto-immune.

A. Manifestations cliniques

Le diabète de type 1 atteint les individus Jeunes. Le glucose n'étant pas mternalisé par les cellules, sa concentration sanguine s'accroît, ce qui augmente l'osmolanté plasmatique. La conséquence est une diurèse osmotique avec syndrome polyuro-polydipsique. Les patients ont un appétit important mais perdent du poids du fait de l'incapacité à métaboliser le glucose. Des acides lipidiques sont libérés du tissu adipeux et métabolisés en corps cétoniques qui induisent une acidose métabolique. La maladie est caractérisée par des complications vasculaires (micro-angiopathies diabétiques liées à une hyperglycosylation de la membrane basale des capillaires), qui peuvent se manifester par des accidents vasculaires cérébraux, une insuffisance rénale, une cécité et une insuffisance cardiaque.

B. Prédisposition génétique aux D1D

Les allèles HLA-DQ et HLA-DR avec un acide aminé serine, alanine ou valine en position 57 de la chaîne (3 augmentent le risque du D1D. En revanche, le risque est diminué en présence d'un acide aspartique en position 57. Les allèles «diabétogènes» semblent fixer des peptides avec une charge négative en position 9. En revanche, les allèles protecteurs avec un acide aspartique fixent des peptides avec les acides aminés positifs ou neutres, serine, glycine ou alanine en position 9. De tels peptides semblent dévier la réponse immunitaire vers une réponse T_H2 alors que les peptides avec une charge négative semblent favoriser une réponse cytotoxique de type T_H1.

C. Modèle physiopathologique

Le sérum des patients atteints de **D1D contient** des auto-anticorps dirigés contre divers *auto-antigènes des cellules β* tels que l'insuline, **une protéine de choc thermique (hsp60) et surtout** l'acide glutamique décarboxylase (GAD65). Du fait de la forte homologie de certaines protéines du virus Coxsackie avec l'antigène GAD65 la production d'auto-anticorps serait liée à une réaction croisée avec les anticorps dirigés contre certaines protéines de Coxsackie. Ces virus provoqueraient initialement une inflammation des tissus environnants les îlots de Langerhans (péri-insulite). L'inflammation attirerait des cellules présentatrices de l'antigène qui présenteraient des antigènes de cellules d'îlots détruites et élargiraient ainsi la réponse cellulaire aux cellules R (intra-msulite). Chez les individus présentant des allèles HLA prédisposants, les cellules T_H1 dominent la réponse. Une longue période de latence de plusieurs années sépare l'infection initiale de la manifestation clinique du diabète ; même après le diagnostic, de faibles quantités d'insuline suffisent d'abord pour corriger les symptômes.

D. Syndrome polyglandulaire auto-immun (SPA)

Le SPA peut être dû soit à des défauts génétiques multiples soit à une réponse immunitaire dirigée contre des antigènes exprimés dans plusieurs organes endocrines. Le *SPA de type î* atteint préférentiellement les adolescents et se présente comme une insuffisance corticosurrénale (réponse immunitaire contre la 21-hydroxylase, 21-OH), une hypoparathyroïdie ainsi que des infections récurrentes de la peau et des muqueuses par *Candida.* La maladie peut être accompagnée par un hypogonadisme lié à des auto-anticorps contre le *p450-side-chain cleavage* enzyme (p450scc) et contre l'enzyme 17-α-OH. Certains cas peuvent aussi être associés à une hépatite chronique (auto-anticorps contre des antigènes microsomiaux du foie et des reins). Une anémie due aux auto-anticorps contre le facteur intrinsèque (voir p. 194) peut également s'ajouter.

Le *SPA de type II* atteint tous les âges et s'accompagne d'une insuffisance corticosurrénale **avec** une thyroidite auto-immune (*voir* p. 214). Cinquante pour cent des cas ont aussi un **D1D.**

Le *SPA de type III* correspond à une thyroï**dite** associée à d'autres maladies auto-immunes **en l'absence d'une insuffisance corticosurrénale.**

Micro-angiopathie
Accidents vasculaires cérébraux
Rétinopathie
Cataracte, glaucome
Hypertension
Cardiopathie ischémique
Glomérulo-sclérose
Neuropathie autonome
Vasculopathie périphérique
Gangrène

Acido-cétose
Polydipsie
Polyphagie
Polyurie

1. Symptômes précoces
2. Complications tardives

A. Manifestations cliniques

Prédisposition

DRB1-0405
DQB1-0201
DQB1-0302
DQB1-0502

Sérine/alanine en AA 57

Fixation de peptides avec charge négative en position 9 (Asp/Glu)

TCR

T_H1 — IFN-γ, TNF-α, IL-12

Protection

DRB1-0403
DQB1-0301
DQB1-0602

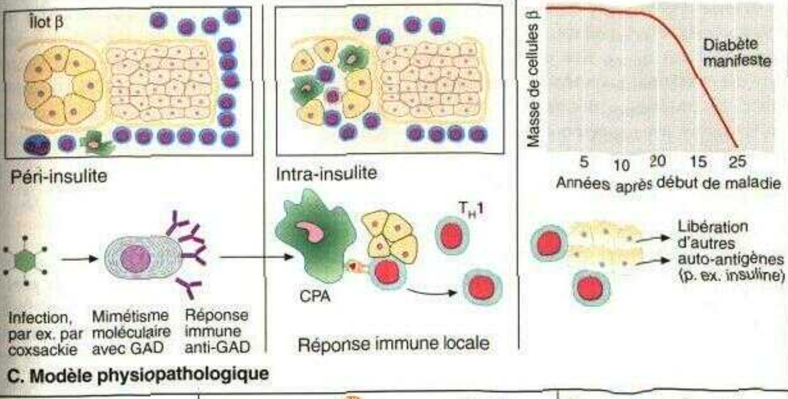
Aspartate en AA 57

Fixation de peptides avec charge positive en position 9 (Ser/Gly/Ala)

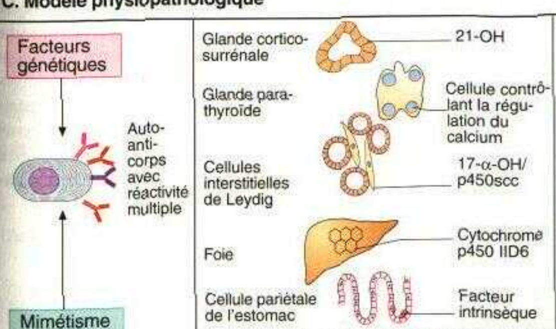
TCR

T_H2 — IL-4, IL-10

B. Facteurs génétiques



C. Modèle physiopathologique



Type I : forme juvénile

Insuffisance corticosurrénale
Hypoparathyroïdie
Infections par *Candida*

evtl. Hypogonadisme
Hépatite chronique
Maladie de Biermer

Type II

Insuffisance corticosurrénale
Thyroïdite auto-immune

Type III

Thyroïdite auto-immune
Hypogonadisme
Insuffisance ovarienne

D. Syndrome polyglandulaire auto-immun (SPA)

Pathologies

A. Rhumatisme articulaire aigu

Le *rhumatisme articulaire aigu (RAA)* est une maladie inflammatoire du cœur, des articulations, de la peau et du système nerveux central (1.) qui se manifeste une à trois semaines après une angine streptococcique du groupe A. Les symptômes aigus durent des semaines à des mois, et les conséquences peuvent être irréversibles : la fibrose des valvules cardiaques est l'étiologie la plus fréquente d'une pathologie cardiaque acquise pendant l'enfance et l'adolescence. Typiquement, la maladie se manifeste sous forme d'une cardite avec polyarthrite. La cardite peut affecter l'endocarde (valvule), le myocarde ou le péricarde ; une atteinte de la valvule mitrale est typique. L'arthrite affecte surtout les grandes articulations. Dans 20 p. 100 des cas, on observe des troubles de la coordination motrice et une labilité émotionnelle *(chorée de Sydenham).* Plus rarement, il existe un érythème avec des taches non prurigineuses au centre pâle, ainsi que des nodules sous-cutanés à la face des extenseurs des articulations. Ces manifestations, aussi appelées critères de Jones, forment la base du diagnostic ; la fièvre, une VS et une protéine C-réactive élevée, ainsi qu'un segment de conduction PQ prolongé à l'ECG sont considérés comme des critères secondaires.

Le RAA est toujours précédé par une pharyngo-tonsilite due aux streptocoques p-hémolytiques du groupe A (4.). Par contre, pas plus de 3 p. 100 des pharyngites aiguës streptococciques non traitées induisent un RAA, et jamais les infections streptococciques de la peau. Seules les souches virulentes encapsulées fortement immunogéniques peuvent le provoquer (2.). Il s'agit principalement de streptocoques avec les types Ml, 3, 6 et 18. Certains antigènes des streptocoques sont similaires aux protéines cardiaques, surtout des protéines de membrane de la fibre musculaire et de la myosine, mais aussi aux protéines des articulations et du cerveau. Les études épidémiologiques ont montre une prédisposition familiale liée aux haplotypes HLA-DR1, DR2, DR3 et DR4.

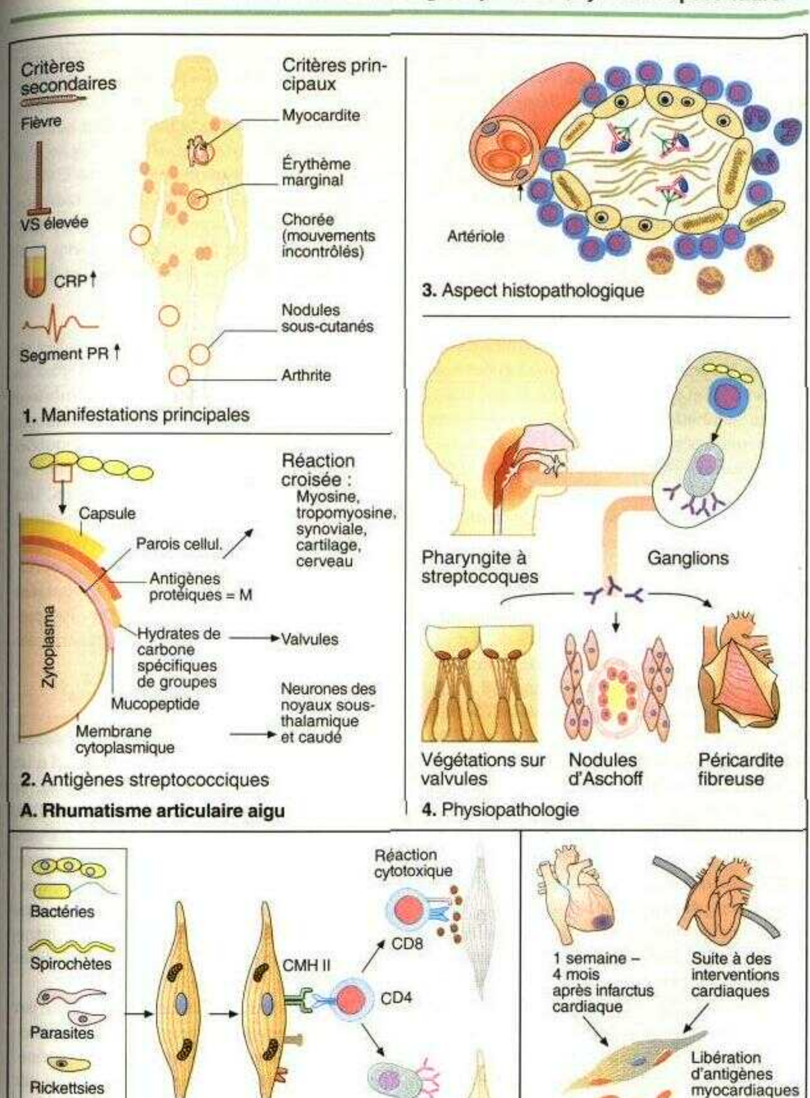
Les granulomes associées au RAA sont appelés nodules d'Aschoff et se situent typiquement à proximité de petits vaisseaux cardiaques (3.). Leur centre est nécrotique (dégénérescence du collagène). Ils contiennent des paquets de fibres musculaires entourées de cellules mononucléées et de cellules d'Aschoff fibro-histiocytaires ainsi que des cellules géantes d'Aschoff polynucléées. Les nodules se forment à la suite de lésions cellulaires et de la formation de complexes immuns impliquant des anticorps avec une réaction croisée. La réponse immunitaire se développe initialement dans les ganglions locaux impliqués dans la pharyngite (4.).

B. Myocardite

Une *myocardite* peut avoir plusieurs étiologies. Il s'agit fréquemment d'une infection par des virus Coxsackie, par des parasites en Amérique du Sud (maladie de Chagas due à *Trypanosoma cruzi*). Initialement, le pathogène se réplique dans les fibres musculaires et provoque une nécrose. Les fibres commencent à exprimer les molécules d'adhésion telles que ICAM-1 et CMH, et la présentation d'antigène viraux induit une réponse immunitaire humorale et cellulaire. Le TNF soutient la production de CTL, les anticorps amplifient les lésions cellulaires. La destruction du myocarde libère des antigènes inconnus du système immunitaire.

C. Syndromes de Dressier et post-commissurotomie

Le *syndrome post-infarctus (de Dressier)* est une maladie aiguë accompagnée de fièvre, de péricardite et de pleurésie, observée dans les semaines ou les mois suivant un infarctus myocardique. Le *syndrome posî-commissurotomie* se caractérise par les mêmes symptômes et se manifeste dans les deux semaines suivant une intervention cardiaque. Les deux maladies sont associées à des anticorps dirigés contre le myocarde qui induisent une inflammation du péricarde et de la fièvre. En revanche, le processus auto-immun reste limité et peut en général être traité par le repos au lit et des anti-inflammatoires non stéroidiens.


Critères secondaires
Fièvre
VS élevée
CRP ↑
Segment PR ↑
Critères principaux
Myocardite
Érythème marginal
Chorée (mouvements incontrôlés)
Nodules sous-cutanés
Arthrite
1. Manifestations principales
Capsule
Parois cellul.
Antigènes protéiques = M
Hydrates de carbone spécifiques de groupes
Mucopeptide
Membrane cytoplasmique
Zytoplasma
Réaction croisée :
Myosine, tropomyosine, synoviale, cartilage, cerveau
Valvules
Neurones des noyaux sous-thalamique et caudé
2. Antigènes streptococciques
A. Rhumatisme articulaire aigu
Artériole
3. Aspect histopathologique
Pharyngite à streptocoques
Ganglions
Végétations sur valvules
Nodules d'Aschoff
Péricardite fibreuse
4. Physiopathologie
Bactéries
Spirochètes
Parasites
Rickettsies
Champignons
Virus
Infection
Expression des antigènes pathogènes, molécules d'adhésion ↑
CMH II
CD4
CD8
Réaction cytotoxique
Anticorps avec réaction croisée
B. Myocardite
1 semaine – 4 mois après infarctus cardiaque
Suite à des interventions cardiaques
Libération d'antigènes myocardiaques
Ac anti-sarcolemme
Ac anti-myosine
C. Syndrome de Dressler

La *sclérose en plaques (SEP) est* une maladie du système nerveux central (SNC) caractérisée par de multiples foyers de démyélinisation (plaques) qui se transforment en *régions scléro-tiques.*

A. Altérations histopathologiques

Dans les régions de démyélinisation, la gaine lipidique d'isolation des axones produite par les oligodendrocytes est dégradée. L'analyse microscopique des lésions précoces (1.) montre une infiltration lympho-plasmocytaire autour des veinules avec démyélinisation d'axones isolés. Dans les lésions tardives, plusieurs axones sont atteints (2.). On observe des fibres de glie et des cellules semblant contenir des inclusions de graisse, qui ont phagocyté la myéline et correspondent aux cellules de la microglie (phagocytes du SNC) et à des macrophages infiltrants. L'IRM montre des foyers de démyélinisation se déplaçant au cours de la maladie (3.).

B. Encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE)

L'injection de composants protéiques de la myéline, tels que la protéine basique de la myéline **(MBP),** la protéine protéolipidique **(PLP),** la myéline-oligodendrocyte-glycoprotéine **(MOG)** et enfin la glycoprotéine associée à la myéline (MAG) peut provoquer des symptômes ressemblant à la SEP chez les animaux. Les cellules T activées d'un animal immunisé de cette façon peuvent transférer la maladie à un animal sain.

C. Mécanismes immunophysiopathologiques

Sur un fond génétique prédisposant (association avec HLA-DR15/DQ6) et en association avec des facteurs exogènes (vraisemblablement une infection virale, par exemple par HHV-6), des cellules T autoréactives peuvent franchir la barrière hémato-encéphalique. Ce processus fait intervenir des molécules d'adhésion exprimées par les lymphocytes et les cellules endothéliales. Les cellules de la microglie présentent des peptides de la myéline aux cellules T activées qui se différencient en cellules T_H1 et T_H2. Les cellules T_H2 induisent l'activation de cellules B et une production d'auto-anticorps spécifiques de la **myéline. Les auto-anticorps peuvent** amplifier **la** dégradation de la myéline et la libération d'auto antigènes. Les anticorps peuvent être détecté sous forme de gammaglobulines oligoclonales dans le liquide céphalorachidien. Les cellules **T_H1** activent les astrocytes, la microglie, les macrophages qui sécrètent de l'IL-1, du TNF-α de l'oxyde nitrique (N0), H_2O_2 et des radicaux libres. Sous l'effet de ces médiateurs, les oligo. dendrocytes meurent par apoptose et sont phagocytés par la microglie et les macrophages.

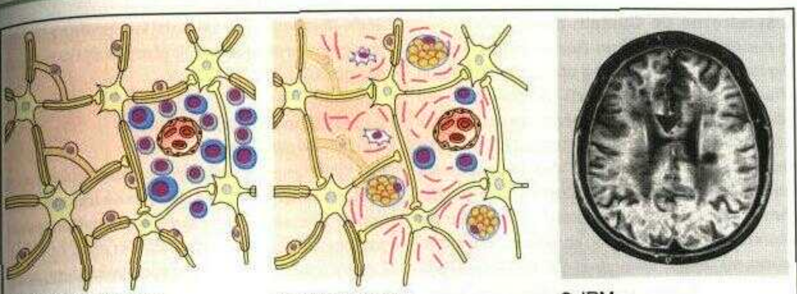
D. Clinique

La démyélinisation des **axones peut inhiber** ou accroître la conduction neuronale du signal en fonction du caractère stimulateur ou inhibiteur **du** neurone atteint. Une inhibition se manifeste **par** une faiblesse des extrémités, des troubles visuels et une ataxie. Un effet d'amplification se manifeste par des contractions toniques, des dysesthésies et le signe de Lhermitte (sensations **de** décharges électriques parcourant le dos et les jambes lors de la flexion de la colonne cervicale). Alors que la maladie évolue par poussées **chez** la majorité des patients, 10 à 15 p. 100 présentent une évolution chronique progressive dès **le** début.

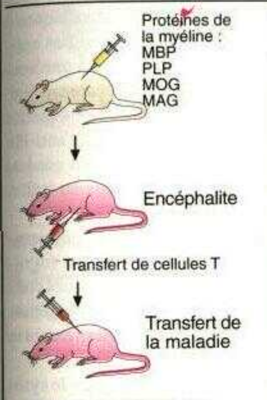
E. Approches thérapeutiques

La SEP évoluant par poussées est traitée surtout par les corticostéroïdes (1.). L'interféron p a un effet favorable chez un tiers des patients, le mécanisme d'action de IFN-p est inconnu. Très récemment, on a essayé d'administrer des mélanges de peptides similaires à la MBP qui pourraient rétablir une tolérance immunologique. L'azathioprine inhibe la production d'anticorps et la réponse cellulaire. L'administration intraveineuse de fortes doses d'immunoglobulines peut également avoir un effet positif.

La forme progressive chronique est traitée par les immunosuppresseurs forts tels que le méthotrexate, le cyclophosphamide et la ciclosporine. L'interféron (3 semble aussi avoir un effet sur cette forme (2.). Les approches expérimentales utilisent des anticorps anti-cytokines (3.) ainsi que des peptides modifiés de la myéline pour «anergiser» les cellules T autoréactives.

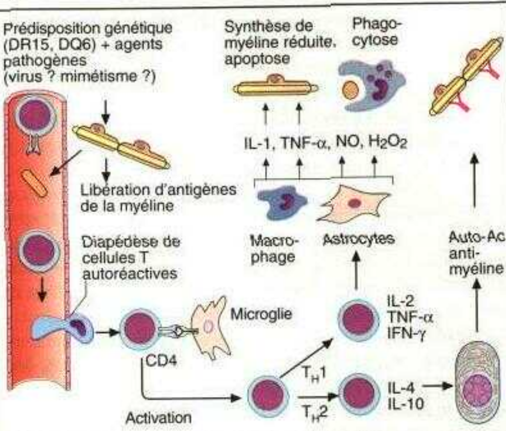


A. Altérations histopathologiques

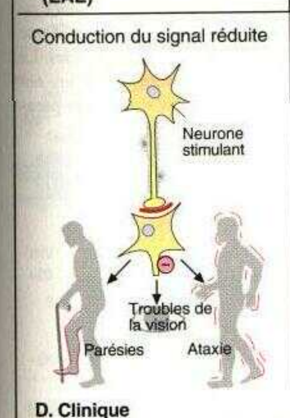




B. Encéphalite auto-immune expérimentale (EAE)



C. Mécanismes immunophysiopathologiques



D. Clinique

1. Traitement de la SEP évoluant par poussées

Corticostéroïdes, IFN-β, polypeptides (glutiramère), azathioprine, immunoglobulines intraveineuses

2. Traitement de la SEP progressive

Méthotrexate
Cyclophosphamide,
Ciclosporine,
(IFN-β)

3. Approches expérimentales

Traitement anti-cytokines (anti-TNF, anti-molécules d'adhésion), vaccins peptidiques

E. Traitement

A. Syndrome de Guillain-Barré

Le *syndrome de Guillain-Barré {polyradiculonévrite aiguë}* correspond à une démyélinisation inflammatoire aiguë des nerfs périphériques qui induit une paralysie centripète musculaire des extrémités, des yeux et du visage (1.). Le pronostic est bon, la majorité des patients sont entièrement guéris. La mortalité est de 5 p. 100. Chez les deux tiers des patients, la maladie est secondaire à une infection, en général par *Campylobacter jejuni*, mais aussi par CMV ou EBV. La maladie pourrait donc être due à un mimétisme moléculaire entre la myéline périphérique et des antigènes bactériens (2.). Ce syndrome peut aussi être secondaire à des interventions chirurgicales libérant des antigènes et à des lymphomes avec prolifération de cellules T autoréactives. Les antigènes PO, PI et P2 de la myéline ainsi que les gangliosides sont présentés par des CFA activées et induisent une réponse T mixte T_H1/T_H2. Les macrophages activés phagocytent la myéline et produisent des cytokines pro-inflammatoires, des radicaux d'oxygène actifs, de l'oxyde nitrique et des protéases. Les plasmocytes stimulés par les cellules T_H2 produisent des auto-anticorps dirigés contre la myéline. Ces anticorps contribuant à la physiopathologie de la maladie, la plasmaphérèse a un effet positif (3.). Le traitement par perfusion intraveineuse d'immunoglobulines semble également améliorer l'évolution clinique. Les Ig perfusées contiennent des anticorps naturels anti-idiotypiques neutralisant les auto-anticorps spécifiques de la myéline. De plus, les Ig exogènes saturent les récepteurs Fc des macrophages et inhibent ainsi la phagocytose des cellules neuronales recouvertes d'auto-anticorps.

B. Encéphalite de Rasmussen

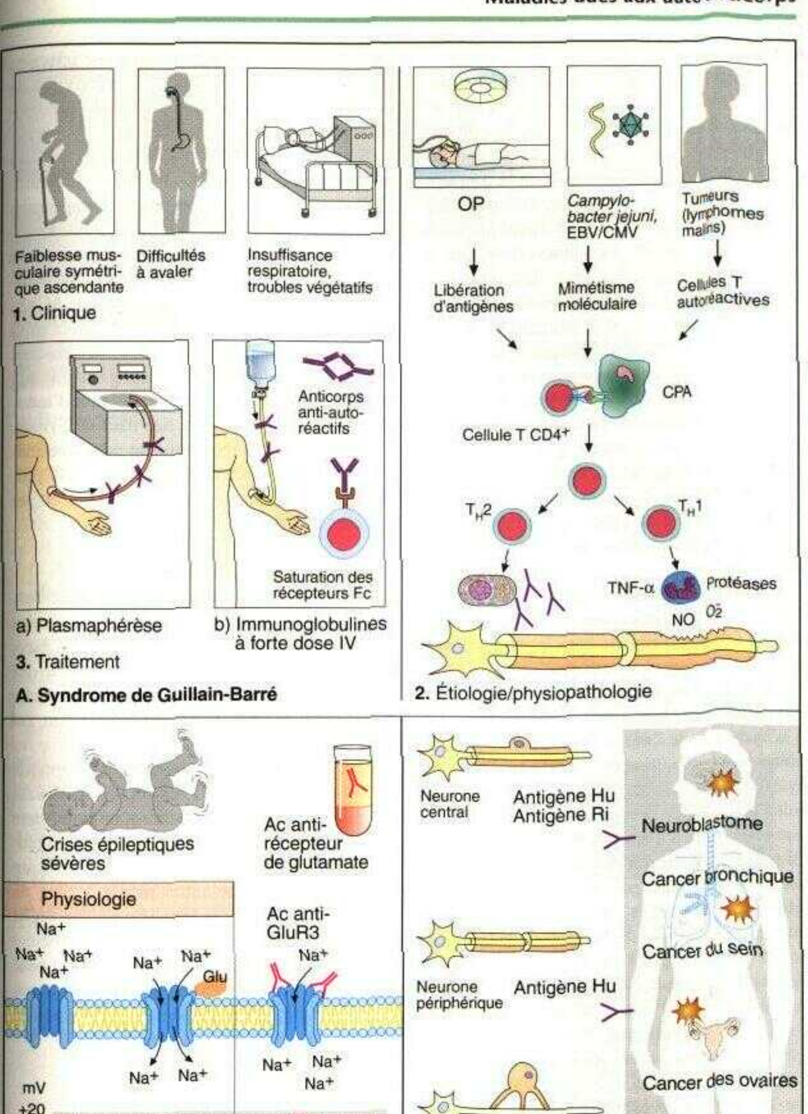
L'apparition soudaine de crises épileptiques sévères, réfractaires au traitement, avec démence et encéphalite focale chez les enfants est appelée encéphalite de Rasmussen. Dans certains cas, on détecte des auto-anticorps dirigés contre la sous-unité 3 du récepteur du glutamate (GluR3). Le glutamate est un neuromédiateur central excitateur qui dépolarise les neurones centraux. Les auto-anticorps anti-GluR3 se comportent comme des ligands agonistes ayant une longue demi-demi-vie. La stimulation prolongée du récepteur provoque les décharges épileptiques des nerfs.

C. Syndromes neurologiques paranéoplasiques

Les syndromes neurologiques paranéoplasiques sont la conséquence d'une réponse immunitaire contre des antigènes exprimés simultanément par une tumeur et le système nerveux normal. Les symptômes neurologiques précèdent souvent le diagnostic de la tumeur. L'antigène Hu, une protéine nucléaire des neurones centraux et périphériques, a été étudié en détail. Cet antigène est exprimé dans les cancers bronchiques à petites cellules et les neuroblastomes. Les anticorps dirigés contre Hu sont associés à une neuropathie sensorielle et à une encéphalomyélite. Les patients avec un cancer bronchique à petites cellules et de faibles titres d'anticorps anti-Hu sans syndrome paranéoplasique ont en général de petites tumeurs, répondent mieux au traitement et survivent plus longtemps.

La protéine nucléaire neuronale Ri est exprimée uniquement dans le SNC. Elle est impliquée dans des syndromes paranéoplasiques chez les patients atteints de tumeurs gynécologiques et mammaires, qui présentent des troubles moteurs des yeux (opsoclonie).

Les protéines Yo sont exprimées dans le cytoplasme des cellules de Purkinje (neurones cortico-cérébelleux). Lorsque ces protéines sont exprimées par des tumeurs gynécologiques ou mammaires, les patients peuvent souffrir d'une dégénérescence paranéoplasique du cervelet. La plasmaphérèse et les immunosuppresseurs ont en général peu d'effets sur les syndromes paranéoplasiques centraux.



Pathologies

A. Myasthénie

1. Clinique ; la *myasthénie* est une maladie caractérisée par un épuisement progressif et rapide de la force musculaire volontaire dû aux auto-anticorps. Elle est initialement limitée aux muscles oculaires. L'abaissement de la paupière supérieure est typique (ptosis) : les paupières s'épuisent rapidement lors d'un regard prolongé vers le haut *(voir* photographie). Bien que la maladie reste limitée aux yeux chez 20 p. 100 des patients, elle se généralise normalement (l.b). Les patients ont des difficultés à mastiquer, à avaler et éventuellement à parler. La myasthénie peut atteindre les muscles des extrémités et du diaphragme. L'électromyogramme (l.c) montre une décroissance typique du potentiel d'action musculaire après excitation répétée : l'amplitude baisse de plus de 10 p. 100 entre la première et la cinquième excitation. L'administration d'un inhibiteur de l'acétylcholine estérase normalise le test et améliore le ptosis.

2. Physiopathologie : lorsqu'un potentiel d'action atteint la terminaison axonale, l'acétylcholine (ACh) est libérée dans la fente synaptique et se lie au récepteur de l'acétylcholine (AChR). L'activation de l'AChR dépolarise la fibre musculaire (2.a).

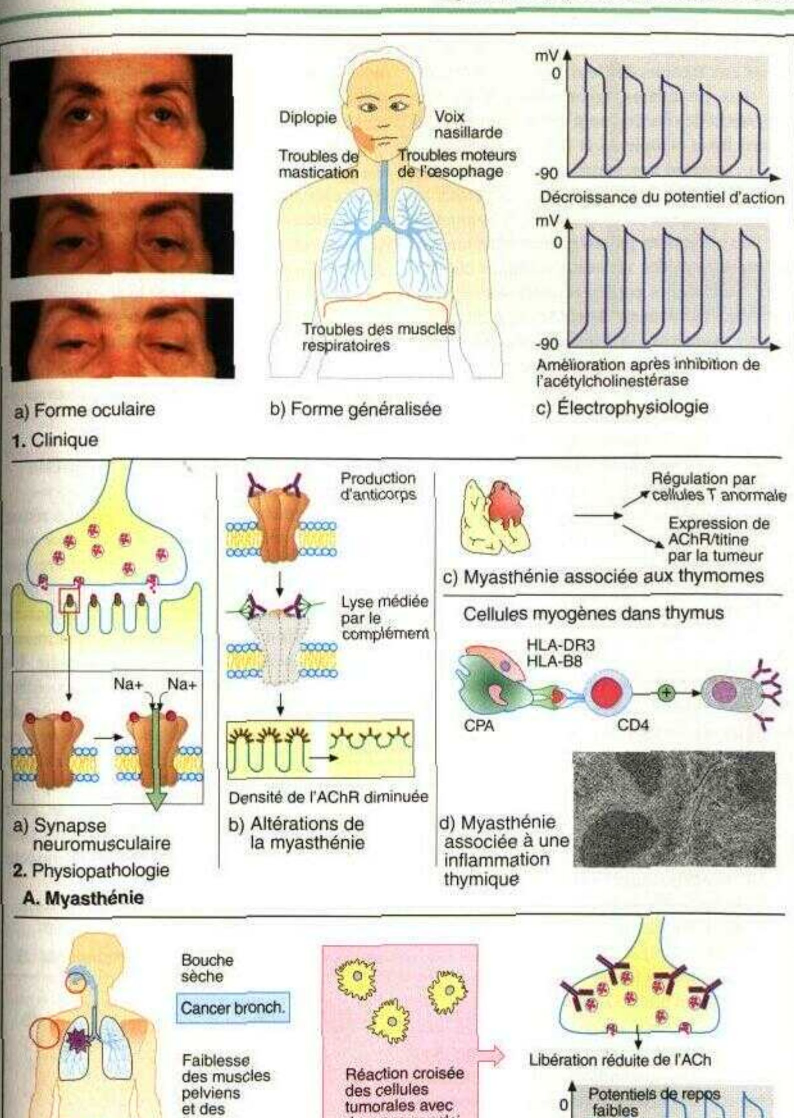
L'hydrolyse de l'acétylcholine par la choline estérase termine la dépolarisation. Dans la myasthénie, le relargage de l'ACh est normal mais l'efficacité de la transmission neuromusculaire reste faible. Cela est dû à des anticorps spécifiques de l'AChR qui bloquent sa fonction par lyse de la membrane post-synaptique (2.b). Les auto-anticorps dirigés contre l'AChR peuvent aussi bloquer le site de fixation de l'ACh. La liaison des anticorps à l'AChR est suivie de l'internalisation et de la dégradation du complexe. Les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase stabilisent la concentration de l'ACh dans la fente synaptique et améliorent les symptômes. Outre l'AChR, des protéines des muscles striés telles que l'actine, la myosine et la titine sont des cibles pour les auto-anticorps.

Trente pour cent des patients ont des tumeurs épithéliales thymiques en général bénignes (2.c). Ces thymomes montrent une expression anormale de neurofilaments qui présentent des épitopes communs avec l'AChR et la titine. Ce «mimétisme» thymique conduit à une sélection positive aberrante de cellules T spécifiques de ces auto-antigènes, qui sont activées en périphérie et produisent les auto-anticorps.

Soixante-dix pour cent des patients ont une inflammation du thymus lympho-folliculaire (2.d). Les cellules B infiltrantes forment de vrais centres germinatifs *(voir* photographie). HLA-B8 et DR3 sont associés à la maladie. Le thymus contient des cellules similaires aux cellules musculaires appelées myoïdes, exprimant l'AChR. Lors d'une inflammation du thymus, ces cellules forment des agrégats avec des CPA dendritiques qui présentent alors des peptides de l'AChR aux cellules T CD4. Ainsi, une production d'auto-anticorps contre l'AChR a lieu dans le thymus. Ces auto-anticorps reconnaissent préférentiellement la forme embryonnaire de l'AChR produite exclusivement dans le thymus et les muscles oculaires.

B. Syndrome de Lambert-Eaton

Le *syndrome de Lambert-Eaton (SLE)* ressemble à la myasthénie mais affecte les muscles pelviens et de façon moindre ceux de la face. À la différence de la myasthénie, on observe des symptômes végétatifs tels qu'une bouche sèche et des troubles de la miction. Ce syndrome est lié à la présence d'anticorps dirigés contre les canaux calciques de la membrane présynaptique inhibant le relargage de l'ACh et bloquant ainsi la transmission de l'excitation à la membrane post-synaptique. Après excitation sérielle, le blocage présynaptique est levé de façon transitoire et l'amplitude du potentiel monte à plus de 100 p. 100. Le SLE a initialement été décrit comme un syndrome paranéoplasique associé à des cancers bronchiques à petites cellules et peut précéder la tumeur. Cela suggère l'existence d'auto-anticorps qui présentent une réaction croisée avec les cellules tumorales.



Pathologies

Comme la peau et les muqueuses, l'œil est exposé aux facteurs de l'environnement (bactéries, virus, poussières, rayonnements UV). Ses possibilités de reaction sont peu nombreuses et ses structures complexes et fragiles. L'œil possède un système vasculaire étendu, vulnérable au dépôt de complexes immuns, qui permet le recrutement rapide de lymphocytes de la circulation. Des altérations pathologiques relativement peu importantes des vaisseaux oculaires ont des effets dramatiques sur les facultés visuelles et sont donc rapidement détectées. De plus, les atteintes vasculaires de l'œil peuvent être directement examinées par l'ophtalmoscopie.

A. Anatomie de l'œil

On distingue les inflammations extra- et intraoculaires. Les *structures extra-oculaires* comprennent les conjonctives, la cornée et la sclérotique. L'iris, le cristallin, les corps ciliaire et vitre, la rétine et la choroïde constituent les *structures intra-oculaires.* La cornée, le cristallin et le corps vitré sont dépourvus de vaisseaux, la sclérotique est peu vascularisée, alors que l'iris, le corps ciliaire et la choroïde possèdent une riche vascularisation spongiforme. Par conséquent, ces parties riches en vaisseaux de l'œil sont appelées uvée. La rétine possède également un réseau capillaire étendu. Les cellules endothéliales du corps ciliaire et de la choroïde sont perforées et ainsi perméables aux protéines de grande taille.

B. Mécanismes immunophysiopathologiques

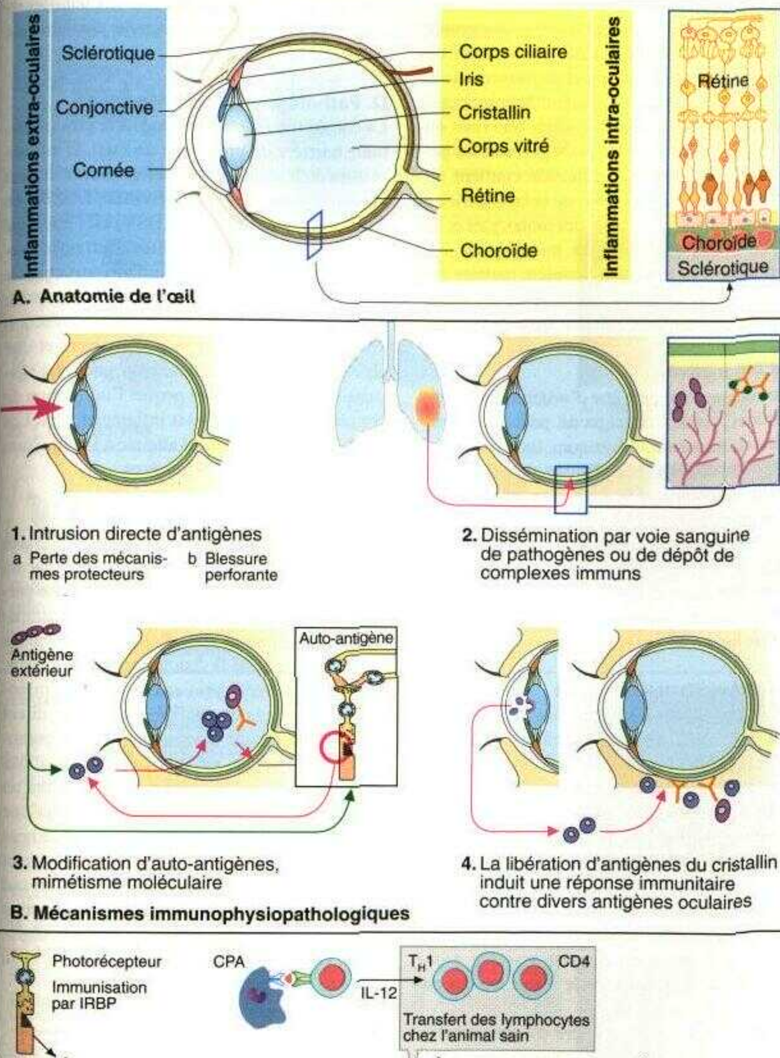
Les paupières, les conjonctives et une fine couche de liquide lacrymal protège l'œil de l'environnement. Lorsque cette protection est altérée, des facteurs nocifs exogènes peuvent porter atteinte aux structures internes de l'œil. La résistance vis-à-vis des actions mécaniques est faible : les blessures perforantes mettent les structures internes, normalement bien isolées, directement en contact avec des pathogènes et des antigènes étrangers. Une réaction inflammatoire relativement faible peut alors avoir des effets dramatiques.

La riche vascularisation de l'uvée permet une dissémination hématogène des bactéries ou des virus. Des anticorps et des complexes immuns préformés peuvent se déposer dans l'œil. Le mécanisme de mimétisme moléculaire permet alors une reaction croisée entre les antigènes des pathogènes et les composants de l'œil. La modification des auto-antigènes par interaction avec les pathogènes peut également déclencher une réaction contre les structures oculaires.

La séquestration des antigènes des tissus non vascularisés (cristallin, cornée, corps vitre) est **un** phénomène spécifique de l'œil. Ces antigènes sont inaccessibles pour le système immunitaire. Suite à une rupture des barrières oculaires, ces antigènes sont libérés et reconnus **par** le système immunitaire. Ce mécanisme joue un rôle important dans l'uvéite phako-anaphylactique *(voir* p. 232).

C. Uvéite auto-immune expérimentale (UAE)

L'immunisation avec des antigènes de la rétine (antigène S de la rétine, *inter phoreceptor retinoid binding protein,* **IRBP)** peut induire une destruction des photorecepteurs de la rétine dans le modèle animal (cobaye, souris, rat, primate). La transfusion de lymphocytes T d'animaux immunisés permet de transférer la maladie. En revanche, le syndrome se développe uniquement chez des animaux produisant une réponse de type $\mathbf{T_H}1$ après immunisation. Ce type met en jeu des CPA telles que les cellules dendritiques sécrétant l'IL-12 et induisant ainsi une réponse $\mathbf{T_H}1$. L'administration d'IL-12 exogène peut rendre les animaux normalement résistants sensibles à l'UAE. L'UAE sert aussi de modèle pour l'ophtalmie sympathique.


Inflammations extra-oculaires
Sclérotique
Conjonctive
Cornée
Corps ciliaire
Iris
Cristallin
Corps vitré
Rétine
Choroïde
Inflammations intra-oculaires
Rétine
Choroïde
Sclérotique
A. Anatomie de l'œil
1. Intrusion directe d'antigènes
a Perte des mécanismes protecteurs
b Blessure perforante
2. Dissémination par voie sanguine de pathogènes ou de dépôt de complexes immuns
Antigène extérieur
Auto-antigène
3. Modification d'auto-antigènes, mimétisme moléculaire
4. La libération d'antigènes du cristallin induit une réponse immunitaire contre divers antigènes oculaires
B. Mécanismes immunophysiopathologiques
Photorécepteur
Immunisation par IRBP
CPA
IL-12
T_H1
CD4
Transfert des lymphocytes chez l'animal sain
Uvéite
Uvéite
C. Uvéite auto-immune expérimentale (UAE)

A. Mécanismes protecteurs

Les *paupières* représentent une barrière protectrice du globe oculaire. Elles contiennent des glandes sébacées, sudoripares et lacrymales. Le réflexe de clignement maintient la conjonctive humide. Le rinçage par le *liquide lacrymal* élimine continuellement les pathogènes et les particules de poussière. Ce liquide contient des anticorps IgA, du lysozyme, de la lactoferrine et du complément, mais aussi des monocytes et des granulocytes ; il a un effet microbicide. Ces mécanismes forment une première barrière non spécifique vis-à-vis des infections et des pathogènes. La conjonctive contient aussi des CPA.

B. Conjonctivite

Une conjonctivite peut être d'origines multiples ; bactéries, virus, champignons, parasites, agressions chimiques ou physiques (acides, rayons UV). Elle se manifeste par une vascularisation accrue, un prurit et une photosensibilité. Une diminution de la sécrétion lacrymale, typique du syndrome de Gougerot-Sjôgen *(voir* photographie et p. 178), favorise l'émergence de conjonctivite. Ces derniers patients ont une production diminuée ainsi qu'une composition altérée du liquide lacrymal.

C. Conjonctivite allergique

Les conjonctivites allergiques *saisonnières* sont principalement dues aux pollens et aux graminées alors que les formes *chroniques* sont en général liées à la poussière, aux plumes, aux mites et aux poils des animaux. Dans les deux cas, il s'agit d'une reaction d'hypersensibilité de type 1 *(voir* p. 56) avec dégranulation des mastocytes et des basophiles. Le taux de l'IgE sérique et dans le liquide lacrymal est élevé. Un grand nombre de patients présentent une rhinorrhée. Si la conjonctivite allergique est associée à une dermatite atopique, on parle d'une kératoconjonctivite atopique.

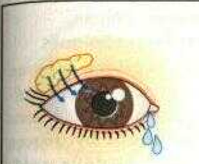
La conjonctive printanière est une maladie bilatérale inflammatoire des conjonctives, caractérisée par des papilles géantes «à profil de pavé» (*voir* photographie). Elle atteint surtout les enfants présentant un eczéma ou un asthme. Les papilles contiennent des mastocytes et des éosinophiles mais aussi des cellules T CD4, ce qui suggère l'implication d'une réaction cellulaire retardée. L'hypersensibilité aux lentilles de contact provoque une conjonctivite similaire aux papilles géantes.

D. Pathologie de la cornée

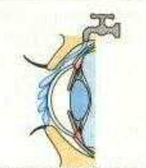
La cornée transparente représente la plus importante barrière de protection de l'œil. L'inflammation de la cornée est appelée *kératite* et peut aboutir à la cécité par cicatrisation. L'infection par le virus herpès simplex (HSV) est l'étiologie la plus fréquente des kératites. Certaines protéines de HSV-1 ont une similarité structurelle avec des protéines de la cornée. Un peptide kératogène de HSV-1 a été identifié. L'infection virale induit la formation de vaisseaux et une réponse immunitaire contre ce peptide. La vascularisation de la cornée permet l'infiltration de lymphocytes et de cellules inflammatoires. Les cytokines libérées portent atteinte à l'épithélium et peuvent provoquer des ulcères.

E. Pathologie de la sclérotique

La sclérotique forme le squelette du tissu conjonctif de l'œil : elle est parcourue par un grand nombre de vaisseaux dont une petite partie sert à sa propre vascularisation. L'inflammation de la partie superficielle est appelée *épisclérite*, celle de la couche profonde, *sclénte.* Elles sont souvent provoquées par des infections, bien que la distinction entre l'effet direct du pathogène et une réponse immunitaire pathologique soit souvent difficile. Les inflammations de la sclérotique surviennent souvent dans un contexte de maladie systémique telle qu'une connectivité, une vascularite ou une polyarthrite rhumatoïde. Les complexes immuns se déposent dans les parois et autour des vaisseaux, ce qui entraîne l'activation du complément, l'attraction des granulocytes et une nécrose *(voir* photographie). Dans les cas sévères, une perforation du globe de l'œil peut se produire.



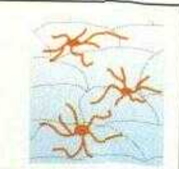
Glande lacrymale



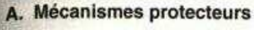
Protection mécanique

IgA sécrétoire
Lysozyme
Monocyte
Granulocyte

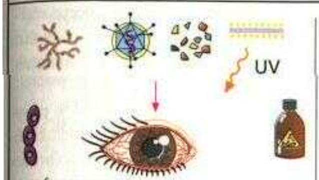
Activité antimicrobienne



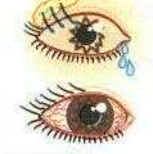
Cellules de Langerhans de la conjonctive



A. Mécanismes protecteurs



1. Étiologie



2. Œil sec



3. Maladie de Sjögren

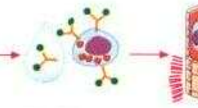
B. Conjonctivite



Pollen, graminées, fleurs



Antigènes liés à l'IgE



Fixation aux mastocytes

Libération d'histamine



Conjonctivite printanière

C. Conjonctivite allergique



1. Cornée normale



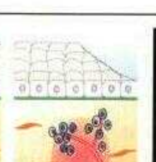
Virus (HSV)
Bactéries
Parasites

Forme idiopathique
GVHD

Polyarthrite rhumatoïde
Maladie de Sjögren
Périartérite noueuse
LED
Maladie de Wegener

2. Étiologie

3. Néovascularisation

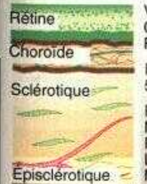


4. Lésion épithéliale



Ulcère de la cornée

D. Pathologie de la cornée



1. Sclérot. normale

Virus (HSV, HZV)
Champignons
Parasites

Forme idiopathique
50 p.100

Polyarthrite rhumat.
Maladie de Sjögren
Périartérite noueuse
LED
Maladie de Wegener

2. Étiologie



3. Épisclérite



4. Sclérite

Sclérite nécrosante

E. Pathologie de la sclérotique

Pathologies

Le terme *uvéite* désigne une inflammation des parties vascularisées de l'œil (iris, corps ciliaire et choroïde) mais aussi les atteintes inflammatoires de la rétine (rétinite) et du corps vitré. Pour des raison didactiques, on utilisera une classification anatomique.

A. Uvéite antérieure

Le terme *d'uvéite antérieure* désigne les inflammations de l'iris (iritis) et du corps ciliaire (cyclite) isolées ou simultanées (iridocyclite). L'uvéite antérieure peut être associée à une spondylarthrite post-infectieuse associée à HLA-B27 *(voir p.* 164), ou à une maladie systémique. Les uvéites antérieures idiopathiques sont également fortement associées à HLA-B27. Le syndrome de Fuchs (cyclite hétérochromique) est une forme particulière, caractérisée par une apparence plus claire de l'iris et une réaction inflammatoire minimale. Un mimétisme moléculaire semble induire des anticorps par reaction croisée, qui forment des complexes immuns pathogènes. L'iris présente un œdème et une couleur « délavée » altérée, la pupille est en myosis. L'iridocyclite est caractérisée par l'apparition simultanée d'un état trouble du cristallin. L'exsudation d'une sécrétion gélatineuse et parfois hémorragique dans la chambre antérieure peut conduire à l'attachement de l'iris à la capsule antérieure du cristallin.

B. Uvéite intermédiaire

L'inflammation du corps vitré, de la partie plane du corps ciliaire ou des segments antérieurs de la rétine est en général idiopathique (70 à 80 p. 100). Rarement s'y associent une sarcoïdose, une sclérose en plaques ou une borréliose. Les leucocytes infiltrent le corps vitre et s'agrègent sous forme de «boules de neige». Ils troublent le corps vitré, et la glie au-dessus de la partie plane prolifère sous forme d'un «amas de neige». Au stade tardif, le corps vitré peut se rétrécir et se dissocier de la rétine. Les cellules T activées sécrétant l'interféron semblent induire la formation de *high endothehal ventiles* (HEV). Ces cellules endothéliales activées ont une expression accrue de molécules d'adhésion et HLA de classe II et peuvent donc présenter des auto-antigènes aux cellules T autoréactives.

C.-C. Uvéites postérieures : causes, associations et syndromes cliniques

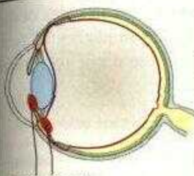
L'uvéite postérieure prend en général la forme d'une chonorétinite, plus rarement d'une choroïdite isolée. Elle est déclenchée par des infections bactériennes, virales, parasitaires ou mycosiques mais peut aussi être due à une maladie systémique (angéites) ou à une sarcoïdose. De plus on connaît certaines formes particulières d'étiologie inconnue, telles que la birdshot chorio-rétinopathie, la choroïdite serpigineuse et enfin l'épithéliopathie en plaques. Les illustrations montrent quelques syndromes importants.

La toxoplasmose représente l'une des plus fréquentes causes d'uvéite postérieure (D.). Elle peut être acquise à travers le placenta sous forme d'une maladie congénitale ou apparaître comme une choriorétinite isolée de l'adulte. Le corps vitré est presque toujours atteint. Une rétinite avec œdème maculaire et vascularite segmentaire est possible.

Les granulomes typiques de la sarcoïdose (E.) peuvent atteindre toutes les parties de l'œil **et** provoquer une conjonctivite, une kératite, une iridocyclite, une vascularite rétinienne ainsi qu'une papillite granulomateuse destructrice. L'atteinte de la rétine est en général associée à l'atteinte du SNC.

Dans le contexte d'une histoplasmose, une hypersensibilité vis-à-vis d'antigènes d'*Histoplasma capsulatum* peut conduire à une réponse immunitaire chronique avec prolifération sous-rétinienne et cicatrisation maculaire et péripapillaire (F.).

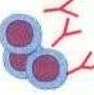
L'association entre HLA-A29 et la birdshot choriorétinopathie (G.) est extrêmement significative (risque relatif = 224). Les altérations granulomateuses dans et sous la rétine semblent être dues à une réponse **immunitaire dirigée** contre des peptides rétiniens.

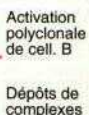


Idiopathique associée à HLA-B27	50 p.100
Associée aux spondylarthropathies	
Infection par herpès, yersiniose, borréliose	
Cyclite hétérochromique de Fuchs	
Maladie de Behçet, PJ, sarcoïdose	



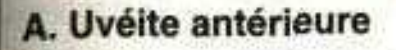




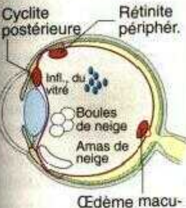


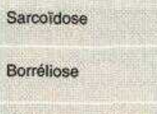


Iritis

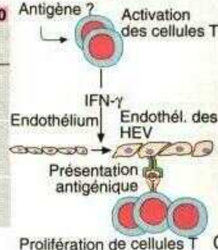


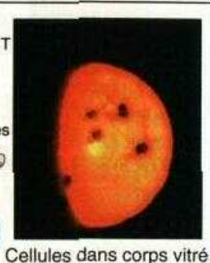
A. Uvéite antérieure





Idiopathique	70 p.100
Sarcoïdose	
Borréliose	
Sclérose en plaques	





Cellules dans corps vitré

B. Uvéite intermédiaire



Syphilis Tuberculose Borréliose Lèpre M. de Whipple Brucellose	CMV EBV HSV VZV VIH	Histoplasmose Toxoplasmose	PN M. de Behçet Sarcoïdose	Birdshot chorio-rétinopathie Épithéliopathie en plaques Choroïdite serpigineuse

C. Uvéite postérieure : étiologies et associations

Congénitale/acquise

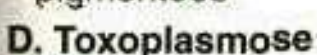
↓

Infl. du vitré
Rétinite/papillite
Inflammation de la chambre antérieure

↓

Infiltrats dans rétine + cicatrices pigmentées

Cicatrice



D. Toxoplasmose

Vascularite rétinienne

Papillite granulomateuse

↓

Destruction des fibres neuronales



Infiltrats choroïdiens

E. Sarcoïdose

Hypersensibilité vis-à-vis d'antigènes d'*Histoplasma*

↓

Néovascularisation sous-rétinienne, hémorragies

Cicatrices périphériques + péripapillaires



Lésion maculaire

F. Histoplasmose

HLA-A29 : RR = 224 !!

Fixation de peptides dérivés de l'antigène S

Inflammation intra-/sous-rétinienne granulomateuse



Défauts de la pigmentation

G. Birdshot chorio-rétinopathie

A. Uvéites totales : étiologie et associations

Il s'agit d'une inflammation de toute l'uvée. Ce syndrome peut avoir les causes suivantes : infectitins bactériennes (spirochètes, borrélioses, tréponèmes), infection virales (CMV, VIH), reactions auto-immunes, maladies granulomateuses chroniques et vascularites.

B. Uvéite associée à la maladie de Behçet

La maladie de Behçet (*voir* p. 168) représente l'une des étiologies les plus fréquentes de cécité au Moyen-Orient et au Japon. L'haplotype HLA-B5 confère un risque relatif de 7. L'atteinte oculaire est présente chez 80 à 90 p. 100 des patients. Le syndrome de Behçet est caractérisé par un hypopyon stérile récidivant, c'est-à-dire une accumulation de pus stérile au fond de la chambre antérieure (*voir* photographie). Le fond de l'œil montre une vascularite avec exsudation autour des artères et des veines. Les veines sont dilatées et décrivent des méandres. Les dépôts de complexes immuns avec activation du complément et les polynucléaires attirés par l'IL-8 induisent finalement une vascularite leucocytoclasique nécrosante.

C. Maladie de Vogt-Koyanagi

Ce syndrome est associé à une expression anormale de molécules HLA de classe II par les mélanocytes, éventuellement due à une infection virale. Les mélanocytes peuvent ainsi présenter des auto-antigènes. Ces auto-antigènes semblent avoir une haute affinité pour les molécules HLA-DR4 et HLA-Dw53, conférant un RR de 16 et 34. L'uvéite commence par une congestion et un œdème bilatéral des segments postérieurs de la choroïde. Plus tard, on observe une accumulation de liquide sous la rétine, éventuellement une iritis et un œdème du corps ciliaire. L'atteinte du SNC se manifeste par une méningite, des céphalées, une baisse auditive et des vertiges. Une dépigmentation de la peau et des sourcils ainsi qu'une alopécie peuvent se développer.

D. Choroïdite multifocale et uvéite totale

L'étiologie de cette maladie est inconnue. Il s'agit d'une ctioriorétinite caractérisée par la coexistence de multiples lésions récentes et dp cicatrices, fréquemment accompagnée d'une atteinte du corps vitre. Le rôle d'une infection virale (EBV) est discuté.

E. Ophtalmie sympathique

L'ophtalmie sympathique est une *uvéite bilatérale granulomateuse* qui peut conduire à la cécité. Une prédisposition génétique (HLA-All) existe. Des altérations inflammatoires débutent deux semaines à trois mois après une blessure perforante de l'œil atteint. Des auto-antigènes semblent être présentés par les cellules épithéliales et de Millier de la rétine (*voir* p. 226). Ensuite, des granulomes se développent dans toute l'uvée et également dans l'œil sain « sympathique ». Ce stade est caractérisé par les cellules T cytotoxiques. Les *nodules de Dahlen-Fuchs* sont composés d'histiocytes et de cellules dépigmentées de l'épithélium rétinien. Bien que l'immunosuppression puisse ralentir l'évolution, l'énucléation précoce de l'œil blessé est la seule possibilité d'empêcher le développement d'une ophtalmie sympathique.

L'uvéite phako-anaphylactique correspond à une réaction auto-immune spécifique d'antigènes du cristallin, qui se développe dans le corps vitré après chirurgie d'une cataracte. L'amélioration des techniques chirurgicales a rendu cette maladie très rare.

F. Manifestations oculaires des maladies systémiques

Le tableau montre les plus fréquentes associations entre des maladies systémiques et des atteintes oculaires : polyarthrite rhumatoïde (PR), spondylarthropathie (SPA), lupus érythémateux disséminé (LED), syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS), polyarthrite chronique de l'enfant (PCE), maladie de Wegener, périartérite noueuse (PN), maladie de Behçet et sarcoïdose.

Syphilis
Borréliose
Yersiniose

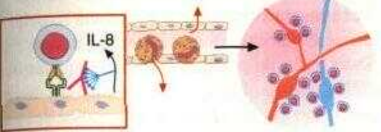
CMV
EBV
VIH

Ophtalmie sympathique
Uvéite phacogène

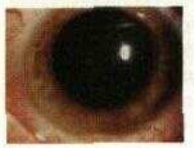


M. de Vogt-Koyanagi
Choroïdite multifocale et uvéite totale

A. Uvéite totale : étiologie et associations



Vascularite oblitérante de la rétine



Hypopyon



Névrite avec vascularite

B. Uvéite associée à la maladie de Behçet

Uvéite totale bilatérale

Atteinte du SNC :
- Méningite
- Céphalées
- Pléiocytose du LCR

Baisse auditive

Vitiligo, alopécie



Détachement de l'uvée

C. Maladie de Vogt-Koyanagi



Lésions choroïdiennes

EBV ??

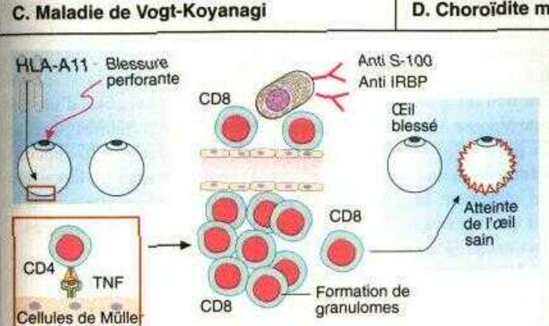
Vitrite

Lésions chorio-rétiniennes (fundus)

Cicatrisation au sein de la macula

Évolution chronique avec récidives

D. Choroïdite multifocale et uvéite totale





Œil droit : cicatrice



Œil gauche : début d'iritis

E. Ophtalmie sympathique

	PR	SPA	LED	SGS	PCE	M. de Wegener	PN	M. de Behçet	Sarcoïdose
Conjonctivite sèche	+		+	++	+				
Kératite, ulcères de la cornée	++		+	++	+	+		+	
Épisclérite, sclérite	++		+			++	+		
Uvéite antérieure	+	++	+		++		+	++	++
Vascularites	+		++			+	++	++	++
Choroïdite, uvéite totale					+		+	++	

F. Manifestations oculaires des maladies systémiques

Pathologies

A. Causes immunologiques de la stérilité

Chez l'homme, des auto-anticorps dirigés contre des antigènes acrosomiaux ou membranaires des spermatozoïdes peuvent inhiber leur mobilité et induire ainsi une stérilité (1.). Chez les femmes, des anticorps anti-spermatozoïdes ainsi que des auto-anticorps dirigés contre la zone pellucide peuvent bloquer la pénétration des spermatocytes dans l'ovule (2.). Les immunosuppresseurs ou la «privation de sperme» peuvent parfois réduire les titres d'anticorps. L'insémination intra-utérine est une autre approche thérapeutique. La fécondation in vitro de l'ovule par des spermatozoïdes prétraités produit les meilleurs résultats. Une injection intracytoplasmique des spermatozoïdes (IICS) permet de contourner les barrières immunologiques.

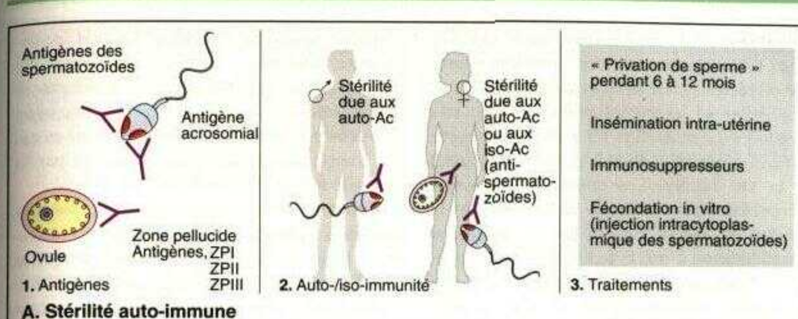
B. Tolérance materno-fcetale

Pour le système immunitaire de la mère, le fœtus représente une sorte *d'allogreffe ;* l'évolution de la grossesse nécessite donc la suppression d'une réponse anti-allogénique. Pendant la grossesse, on observe donc une dominance des cytokines $\mathbf{T_H}$2 favorisant l'immunité humorale. Les anticorps produits sont surtout de type $\mathbf{IgG_1}$ non cytotoxiques ($\mathbf{T_H}$2 induit) au lieu du type $\mathbf{IgG_2}$ cytotoxique ($\mathbf{T_H}$1 induit). Une réponse T_H1 est un risque d'avortement. La progestérone induit la production d'un facteur bloquant **(PIBF)** par les lymphocytes qui répriment la prolifération lymphocytaire ainsi que l'activation des cellules NK et la production du TNF. Les lymphocytes des femmes qui font de nombreuses fausses couches sécrètent très peu de PIBF. La progestérone et le PIBF favorisent directement des réponses T_H2.

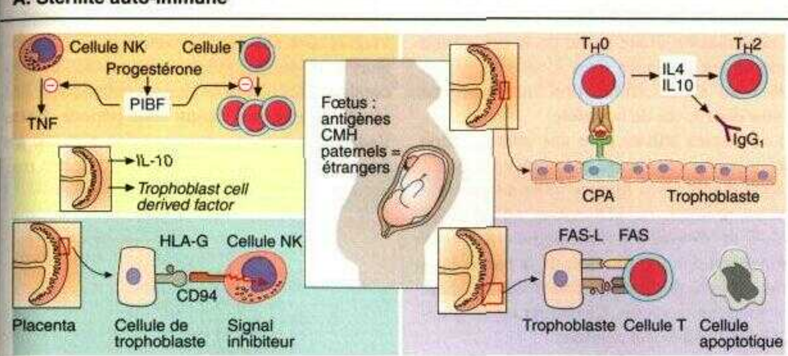
Le trophoblaste produit également un facteur immunosuppresseur. Parmi les cytokines, l'IL-10 a un effet anti-abortif chez les animaux. Le placenta humain est dépourvu des antigènes HLA-A, B et C. Cela empêche la reconnaissance de l'organe par les cellules T maternelles mais le rend vulnérable aux cellules NK qui lysent les cellules dépourvues de molécules HLA de classe I. L'expression de molécules HLA-B ou C est reconnue par des récepteurs inhibiteurs des cellules NK et protège ainsi de la lyse. En revanche, la partie maternelle du placenta exprime la molécule HLA de classe Ib, HLA-G qui protège le placenta des cellules NK L'expression du ligand Pas par le trophoblaste correspond à un mécanisme protecteur supplémentaire ; les lymphocytes T maternels exprimant Fas meurent ainsi par apoptose.

C. Syndromes auto-immuns néonatals

Les auto-anticorps maternels peuvent franchir la barrière placentaire et être transmis au fœtus. Dans le cas du purpura thrombopénique immun (PTI) *(voir* p. 114), les auto-anticorps dirigés contre des glycoprotéines des thrombocytes sont transmis au fœtus. Ils peuvent être responsables d'hémorragies, notamment cérébrales. Dans le cas d'une thyroïdite auto-immune maternelle (voir p. 214), les immunoglobulines inhibant la liaison à la TSH (IILT) peuvent induire une hypothyroïdie congénitale transitoire. Les immunoglobulines stimulant la thyroïde (IST) associées à la maladie de Basedow conduisent à une hyperthyroïdie néonatale. Les auto-anticorps anti-AChR peuvent être à l'origine d'une myasthénie transitoire *(voir* p. 224). Les auto-anticorps anticardiolipine favorisent la formation de thrombus avec accidents vasculaires cérébraux. Ces anticorps peuvent aussi induire des infarctus du placenta responsables d'un taux élevé d'avortements spontanés chez les patientes présentant un LED. Le transfert d'auto-anticorps anti-Ro et anti-La peut provoquer un lupus néonatal chez les enfants de mères atteintes d'un LED ou d'un syndrome de Gougerot-Sjôgren.



A. Stérilité auto-immune



B. Tolérance materno-fœtale

Hypothyroïdie transitoire

Ac IILT

Thyroïdite

Hyperthyroïdie transitoire

Ac IST

Basedow

Myasthénie transitoire

~20 p.100 des grossesses de femmes lupiques

Troubles moteurs de l'œsophage, insuffisance respiratoire

Ac AChR

Myasthénie

Parfois production endogène d'auto-Ac

PTI

Ac anti-Ib/IX

PTI

Jours 1-7 post-natal

AAC

Ac anti-cardiolipine

Accidents vasculaires cérébraux, thrombose

LED, Sjögren

Ac SS-A

Ac SS-B

Lésions cutanées discoïdes

Bloc AV

Bradycardie

Cytopénie

Lupus néonatal transitoire

C. Syndromes auto-immuns néonatals

Pathologies

Les exigences vis-à-vis d'un vaccin sont élevées : l'immunisation doit produire une immunité protectrice chez le receveur mais les effets secondaires et les complications doivent être minimales. La protection vis-à-vis du pathogène doit être complète et durable pendant des années ou la vie entière. Les coûts de production doivent être faibles mais la disponibilité et la stabilité du vaccin élevées afin de permettre l'immunisation d'une grande partie de la population. L'indication d'une vaccination dépend de la situation épidémiologique et des objectifs ciblés : protection individuelle, immunité focale (l'immunisation d'une partie de la population empêche les endémies dues à certains pathogènes) ou même élimination du pathogène comme dans le cas de la variole.

Les vaccins utilisés pour une immunisation active peuvent être classés en quatre groupes :

Anatoxines : si la réponse immunitaire cible certains produits du pathogène, tels que les toxines de *Corynbacterium diphtheria* ou de *Clostndium tetani,* on se sert de la partie de la toxine responsable de l'immunité neutralisante pour produire le vaccin. Ce dernier est en général administré avec un adjuvant.

Les **fractions antigéniques** contiennent des composantes purifiées du pathogène, en général des parties de son enveloppe. Néanmoins, les hydrates de carbone des bactéries encapsulées sont en général peu efficaces.

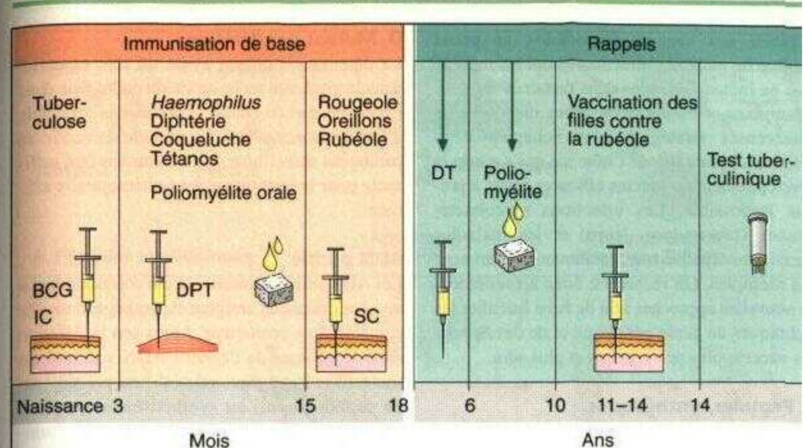
Les **vaccins tués** représentent des bactéries tuées et sont efficaces pour immuniser contre des pathogènes extracellulaires. Ils induisent une réponse humorale satisfaisante, par exemple contre le choléra. La protection humorale est de durée limitée, nécessitant des rappels repétés.

Les **vaccins vivants** présentant un risque très élevé d'effets secondaires et d'infections par le pathogène. Néanmoins, leur efficacité vaccinale est supérieure, surtout quand l'induction d'une réponse cellulaire est nécessaire. Le BCG (bacille de Calmette-Guérin) en est un exemple typique.

A. Programme de vaccination des enfants

En France, le programme de **vaccination recommandé** commence dès la petite **enfance. Ce programme inclut des vaccinations contre les** maladies suivantes : tétanos, diphtérie, poliomyélite, *Haemophilus influenwe,* rougeole oreillons, rubéole, hépatite B, coqueluche et tuberculose. Les coûts de ces vaccinations, ainsi que ceux d'un dédommagement éventuel en cas de complications sont pris en charge par la Sécurité sociale (B.).

Les contre-indications aux vaccins sont les suivantes : maladies infectieuses aiguës, maladies hématologiques, déficits immunitaires héréditaires et acquis, allergies contre des composantes du vaccin. À l'exception du vaccin oral contre la poliomyélite, tous les vaccins vivants sont absolument contre-indiqués pendant la grossesse ; même certains vaccins tués comme celui contre le choléra provoquent des réactions massives durant cette période. Entre l'administration de deux vaccins vivants, un écart minimal de quatre semaines doit être respecté.



A. Programme de vaccination des enfants

Pathogène	Indications	Effets secondaires	Contre-indications
HBV Vaccin de HBsAg recombinant	- Personnel des hopitaux - Patients dialysés - Hémophiles - Apparentés de porteurs HBV+ - Prostituées - Homosexuels - Toxicomanes - Voyage dans rég. endémique	Réaction fébrile de courte durée	- Grossesse - Allergie connue
Influenza Vaccin tué	Patients avec altération de l'état général > 60 ans	Réactions allergiques rares	- Maladies aiguës - Allergie aux protéines de poulet
Rage Vaccin tué	- Après exposition (morsure d'animal) - Prophylaxie chez les vétérinaires, les ouvriers forestiers, les chasseurs, etc.	Fièvre Lymphadénopathie	Prophylaxie : allergie vis-à-vis de la néomycine et de la tétracycline contenues dans le vaccin
Pneumocoques Vaccin tué, polysaccharides de la capsule de 14 sérotypes	- Splénectomie - Drépanocytose	Réaction locale faible	Infections par pneumocoques actuelles, maladies purulentes chroniques
Lors de voyages dans des régions d'endémie			
Choléra Vaccin tué		Fièvre modérée	Allergies
Fièvre jaune Vaccin vivant souche D17 atténuée		Fièvre modérée	- Grossesse - Allergie aux protéines du poulet
Typhus Vaccin vivant		Bien tolérée	En cas de danger de complications, vaccin tué

B. Vaccinations facultatives

Grâce aux vaccins disponibles, un grand nombre de maladies infectieuses ont été repoussées ou même éliminées dans certaines régions. Néanmoins, certains pathogènes disposent de nombreuses stratégies pour échapper à la défense immunitaire de l'hôte, ce qui a rendu le développement de vaccins efficaces jusqu'à présent impossible. Les infections mycobactériennes (tuberculose, lèpre) et les maladies parasitaires (paludisme, leishmaniose) en sont des exemples. On recherche donc actuellement de nouvelles approches afin de faire fructifier les techniques de génie génétique et de développer des vaccins plus performants et plus sûrs.

A. Peptides synthétiques

Un peptide correspond au seul épitope actif d'un antigène protecteur. D'autres parties d'une protéine avec des effets potentiels défavorables' (suppression de la réponse, effet toxique, réaction croisée avec des protéines de l'hôte) sont donc absentes. L'efficacité des peptides qui induisent principalement une réponse humorale varie fortement, en fonction également du typage HLA. Par conséquent, la protection est limitée à une partie de la population.

B. Protéines recombinantes

Les protéines recombinantes peuvent être produites en grande quantité. À la différence des vaccins conventionnels, ces protéines sont dépourvues de composantes du pathogène représentant un risque d'effets secondaires. De plus, de tels vaccins peuvent être fabriqués même si le pathogène ne peut pas ou très difficilement être propagé in vitro. La production dépend d'un système d'expression approprié (par exemple *E. coli)* et de la disponibilité d'un protocole de purification du vaccin.

C. Souches de vaccination recombinantes

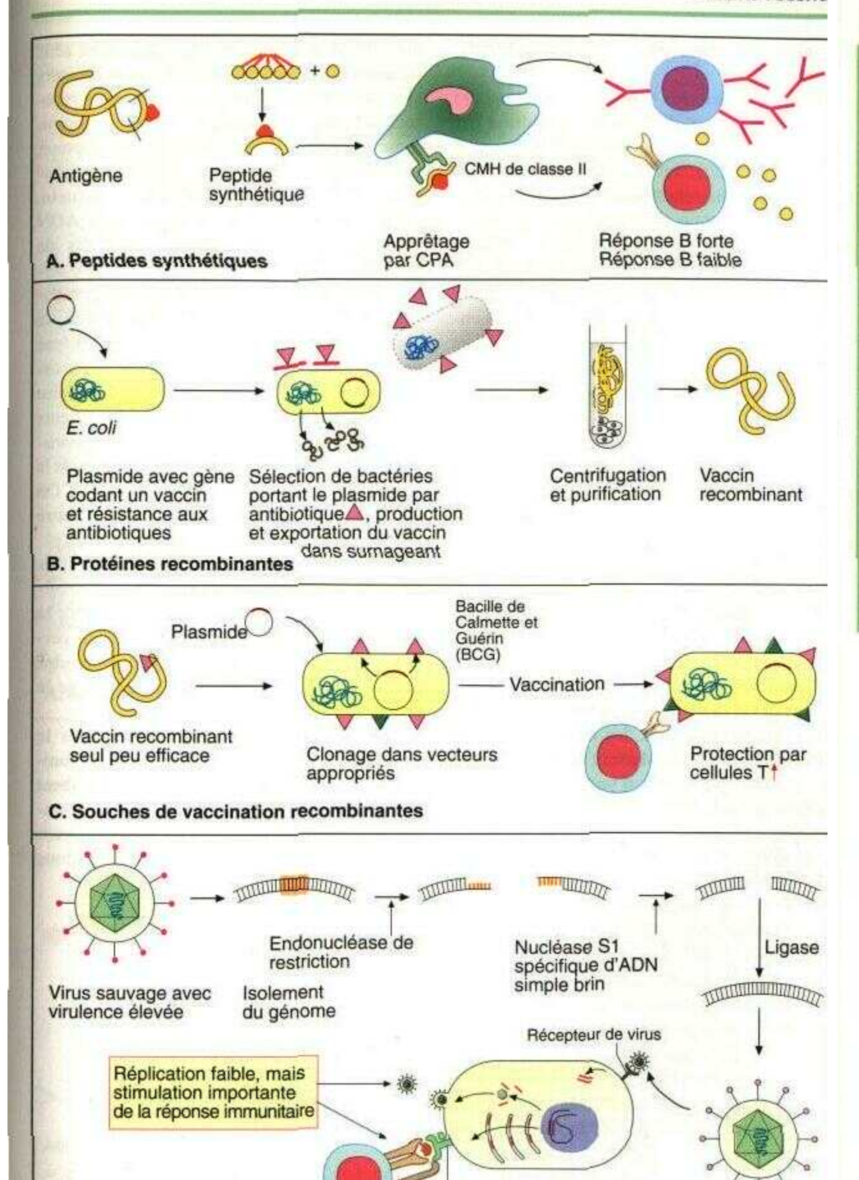
Lorsqu'une protéine recombinante **seule est** incapable d'induire une réponse immunitaire (surtout des cellules T), le gène correspondant peut être clone dans un organisme «porteur» approprié (par exemple le virus de la vaccine **ou** le BCG). L'immunisation conjointe contre les antigènes du porteur et la protéine recombinante **peut alors induire une immunité protectrice.**

D. Mutant par délétions

La délétion de gènes, ayant un rôle essentiel dans la virulence ou la survie du pathogène dans l'hôte, permet de rendre le pathogène incapable d'induire une maladie. La période de survie du pathogène dans l'hôte doit néanmoins être suffisante pour induire une réponse immunitaire efficace.

ADN purifié

Les ADN utilisés **comme vaccin correspondent** à un gène codant un antigène du pathogène sous le contrôle d'un promoteur. Après son intégration dans le génome de l'hôte, l'ADN vaccinal est transcrit et l'antigène codé (s'il est précédé par un peptide signal) est synthétisé et exporté, et peut induire une réponse B. Une partie de l'antigène produit est dégradée au sein de la cellule et présentée aux cellules T par les molécules du CMH de classe 1 à la surface cellulaire. Dans le modèle animal, l'utilisation d'ADN purifié comme vaccin a produit des résultats prometteurs et l'utilisation de ce type de vaccin contre le VIH est actuellement discutée *(voir* p. 101B). Néanmoins, de nombreuses questions à l'égard du destin de l'ADN dans l'hôte doivent être résolues avant l'utilisation chez l'homme : la possibilité d'une transformation de l'ADN en une forme virulente, la persistance de l'ADN et sa possible réplication sont des questions fondamentales.


Antigène
Peptide synthétique
CMH de classe II
Apprêtage par CPA
Réponse B forte
Réponse B faible
A. Peptides synthétiques
E. coli
Plasmide avec gène codant un vaccin et résistance aux antibiotiques
Sélection de bactéries portant le plasmide par antibiotique, production et exportation du vaccin dans surnageant
Centrifugation et purification
Vaccin recombinant
B. Protéines recombinantes
Plasmide
Bacille de Calmette et Guérin (BCG)
Vaccination
Vaccin recombinant seul peu efficace
Clonage dans vecteurs appropriés
Protection par cellules T
C. Souches de vaccination recombinantes
Virus sauvage avec virulence élevée
Endonucléase de restriction
Isolement du génome
Nucléase S1 spécifique d'ADN simple brin
Ligase
Récepteur de virus
Réplication faible, mais stimulation importante de la réponse immunitaire
CD8
CMH de classe I
Virulence atténuée
D. Mutants par délétions

A. Anti-inflammatoires non **stéroïdiens** (AINS)

Les AINS interfèrent dans le *métabolisme des prostaglandines* à l'aide d'une inhibition des cyclo-oxygénases. L'acide arachidonique, qui est produit à partir des phospholipides membranaires par la phospholipase *Ay* sert de substrat pour la production des eicosanoldes : leucotriènes, thromboxanes, prostacyclines et prostaglandines. Dans la voie de synthèse des prostaglandines, la production de prostaglandine H_2 par les cyclo-oxygénases joue un rôle essentiel. On connaît deux iso-enzymes, COX1 et COX2. L'enzyme COX1 se charge de la production de prostaglandines avec des fonctions physiologiques importantes :

- régulation de la résistance vasculaire périphérique, du flux sanguin rénal et élimination du sodium ;
- protection des cellules de la muqueuse gastrique à l'aide d'une production accrue de mucus et d'une inhibition de la sécrétion d'acides;
- augmentation de la sensibilité des récepteurs à la douleur;
- dilatation des bronches.

Sous l'influence d'un stimulus inflammatoire tel que des endotoxines ou de l'IL-1, les monocytes, les macrophages, les cellules endothéliales et synoviales produisent l'enzyme COX2 qui est ainsi responsable d'une synthèse accrue de prostaglandines lors d'une reaction inflammatoire.

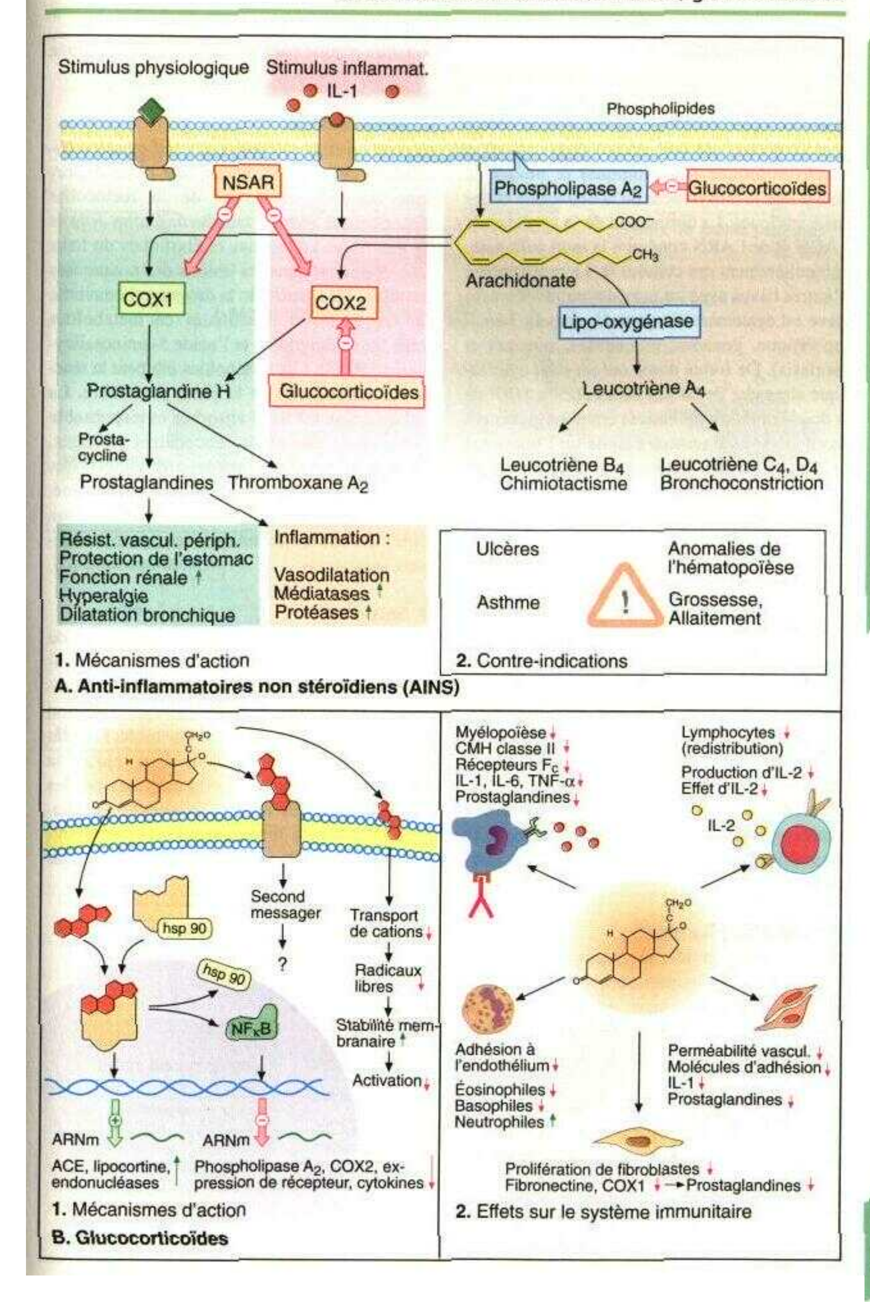
L'inhibition des cyclo-oxygénases par les AINS a donc, d'une part, un effet anti-inflammatoire mais inhibe, d'autre part, les effets physiologiques des prostaglandines synthétisées par COX1. On utilise l'effet anti-inflammatoire pour traiter les inflammations articulaires aiguës et chroniques. L'inhibition de l'enzyme COX1 est responsable de la plupart des effets secondaires, tels que les lésions gastriques qui peuvent entraîner un ulcère. L'inhibition enzymatique peut dans certains cas provoquer une insuffisance rénale et une dysrégulation de la pression artérielle.

B. Glucocorticoïdes

L'effet anti-inflammatoire des glucocorticoïdes occupe une place clé dans le traitement des maladies rhumatologiques. Le mécanisme actif varie selon la dose utilisée et implique plusieurs systèmes cellulaires. La plupart des effets reposent sur une *modulation de la transcription.* Suite à la liaison de l'hormone à son récepteur, ce dernier se détache d'un complexe de protéines de choc thermique (heat shock protein, **hsp)** et se lie à certains segments de l'ADN génomique nucléaire appelés «éléments de réponse aux hormones ». Cette liaison active certains gènes dont les transcrits inhibent la propagation de l'inflammation. En même temps, la production de protéines pro-inflammatoires (par exemple des enzymes du métabolisme des prostaglandines) est inhibée par l'intermédiaire d'une interaction avec NFKB et d'autres facteurs de transcription. De fortes doses de glucocorticoïdes ont des effets précoces indépendants de la transcription dans certains types de cellules. On suppose qu'il existe un récepteur membranaire de glucocorticoïdes avec un effet rapide.

Les glucocorticoïdes administres en très fortes doses sont intégrés dans la membrane cellulaire. Cela modifie le caractère physique de la membrane de façon non spécifique (fluidité, perméabilité) ; le transport transmembranaire des cations ainsi que la capacité d'activation de la cellule se trouvent ainsi diminués.

Les glucocorticoïdes interviennent dans le processus inflammatoire et la réponse immunitaire cellulaire de multiples façons : ils inhibent la migration des leucocytes aux foyers inflammatoires, diminuent la production des médiateurs inflammatoires et modulent diverses fonctions effectrices.



Pathologies

A. Antimétabolites

Le méthotrexate (MTX) intervient dans le métabolisme de *\'acide folique*. Il se lie à l'enzyme déshydrofolate réductase, inhibe ainsi la réduction intracellulaire de l'acide folique en acide tétrahydrofolique (ou folinique) et bloque la voie Cl de la biosynthèse de la thymidine et des bases puriques. La diminution de la synthèse de l'ADN et de l'ARN conduit à la mort cellulaire, particulièrement des cellules B. La prolifération d'autres tissus avec un taux de renouvellcineni élevé est également compromise (moelle hématopoïétique, gonades, muqueuses, tumeurs et psoriasis). De fortes doses ont un effet cytostatique alors que de faibles doses (1/5" à 1/10° de la dose immunosuppressive) ont principalement un effet anti-inflammatoire fondé sur l'inhibition de l'expression des molécules d'adhésion et des cytokines. Le MTX est aussi toxique pour le foie et les poumons.

L'*azathioprine* inhibe fortement la prolifération des cellules T. Ce médicament est converti dans l'organisme en mercaptopurine, un analogue structural de l'adénine qui bloque la synthèse des bases puriques comme produit final faux non fonctionnel (rétrocontrôle [ou *feed-back]* négatif). Il est aussi intégré dans des molécules d'ADN et d'ARN non fonctionnelles. L'allopurinol, un médicament contre la goutte, inhibe l'enzyme xanthine oxydase et ainsi la dégradation de la mercaptopurine, et augmente son efficacité mais aussi ses effets toxiques. Des troubles gastro-intestinaux et des pancytopénies réversibles sont les principaux effets secondaires.

B. Cyclophosphamide

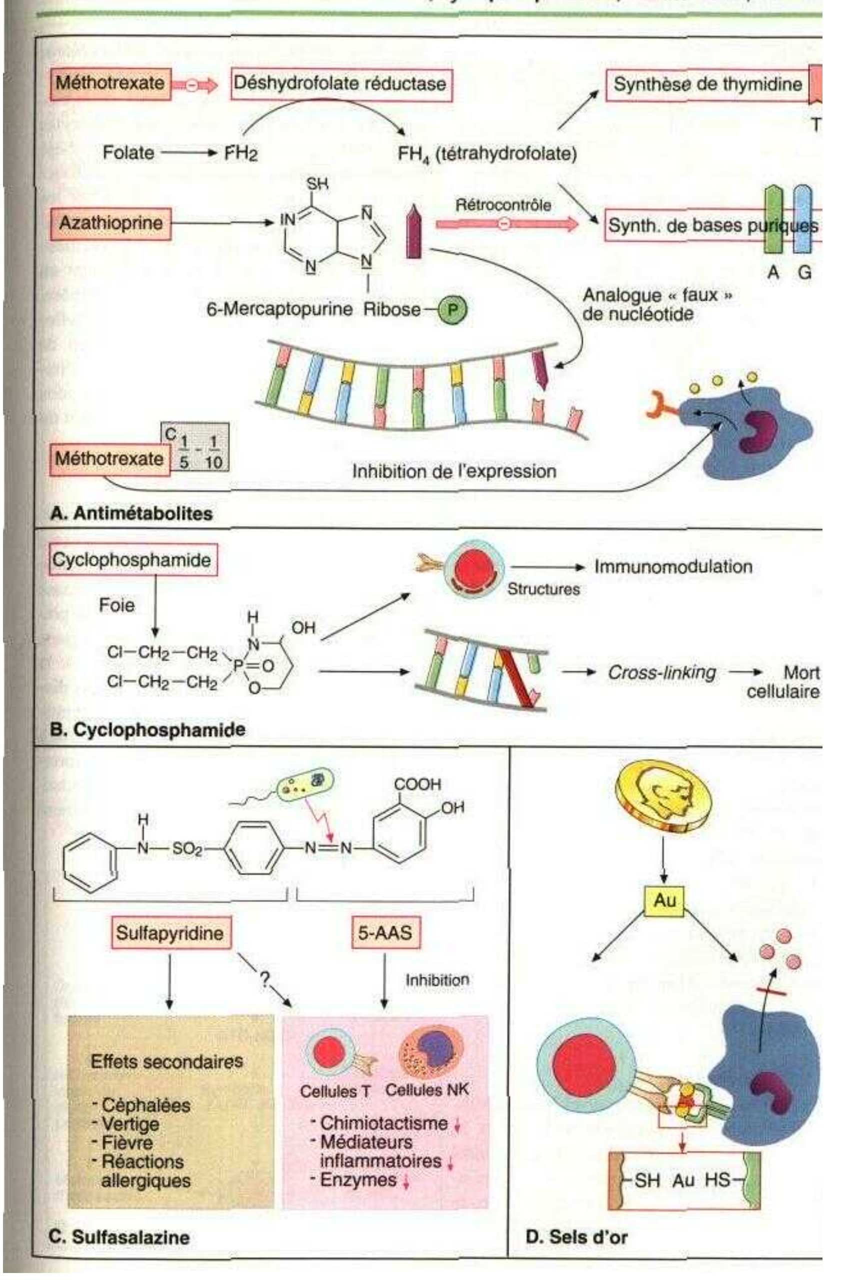
Le cyclophosphamide, médicament anticancéreux, est l'un des immunosuppresseurs les plus efficaces. Le médicament est converti en sa forme active 4-hydroxy-cyclophosphamide dans le foie et devient alors un agent alkylant qui inactive ainsi diverses structures cellulaires. L'alkylation de bases dans l'ADN ou l'ARN mène à un *cross-Unking* de bases opposées et à la mort cellulaire. L'inhibition fonctionnelle de la prolifération concerne de la même manière les cellules B et T. Le cyclophosphamide provoque fréquemment une cystite hémorragique dont la fréquence peut être réduite par l'administration simultanée de 2-mercaptoéthane sulfonate (mesna).

C. Sulfasalazine

La sulfasalazine fait partie des sulfamides difficilement absorbés et occupe une place importante dans le traitement de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn. Elle se lie aux fibres collagènes et élastiques du tissu sous-épithélial dans les lésions des muqueuses du côlon. Une partie de la drogue est convertie par les bactéries intestinales en métabolites actifs, la sulfapyridine et l'acide 5-aminosalicylique (5-AAS). Ces métabolites inhibent la réaction inflammatoire de la paroi intestinale. La sulfapyridine est aussi absorbée et responsable d'une partie des effets secondaires (vertiges, nausées, fièvre au sulfamide, arthralgies). Les métabolites sont acétylés et éliminés par l'urine. Chez les individus présentant une acétylation lente, les effets secondaires sont particulièrement importants.

D. Sels d'or

Les sels d'or sont **utilisées comme traitement** de base de la polyarthrite rhumatoïde, **le** mécanisme actif est inconnu. Une modulation immunitaire est discutée, résultant de la modification des peptides présentés par les molécules du CMH. Les drogues semblent aussi inhiber la libération de médiateurs et d'enzymes par les macrophages. Les effets secondaires (dermatites, stomatites, thrombopénies, agranulocytoses) nécessitent des analyses régulières **du sang et de l'urine.**


Méthotrexate
Déshydrofolate réductase
Synthèse de thymidine
T
Folate
FH2
FH4 (tétrahydrofolate)
SH
Azathioprine
Rétrocontrôle
Synth. de bases puriques
A G
6-Mercaptopurine
Ribose
P
Analogue « faux » de nucléotide
Méthotrexate
C 1/5 - 1/10
Inhibition de l'expression
A. Antimétabolites
Cyclophosphamide
Foie
Immunomodulation
Structures
Cl−CH2−CH2
Cl−CH2−CH2
P=O
OH
Cross-linking
Mort cellulaire
B. Cyclophosphamide
COOH
OH
N−SO2
N=N
Sulfapyridine
5-AAS
?
Inhibition
Effets secondaires
- Céphalées
- Vertige
- Fièvre
- Réactions allergiques
Cellules T
Cellules NK
- Chimiotactisme ↓
- Médiateurs inflammatoires ↓
- Enzymes ↓
C. Sulfasalazine
Au
SH Au HS
D. Sels d'or
Pathologies

A. Ciclosporine A

La *ciclosporine A* est un peptide cyclique de 11 acides aminés produit par un champignon : *Tolypocladium inflatum.* L'effet immunosuppresseur repose sur une inhibition de la production de cytokines, particulièrement de l'IL-2 au stade précoce de l'activation des cellules T. Le mécanisme moléculaire a été récemment révélé : la drogue se lie au récepteur cytoplasmique cyclophiline, une isomérase de la proline. Le complexe formé par la ciclosporine et la cyclophiline inhibe la calcineurine, une phosphatase responsable de l'activation du facteur de transcription NF-AT *(nuclear factor ofactivated Tcells).* En l'absence de déphosphorylation, le transfert du NF-AT actif dans le noyau et, par ce biais, la transcription du gène de l'IL-2 sont inhibés. La ciclosporine A intervient également dans la voie de transduction des signaux du TCR. Elle inhibe la protéine kinase Cp (PKCp) et ainsi l'induction de la composante nucléaire du NF-AT. La ciclosporine A a un effet inhibiteur faible sur la production d'autres cytokines (IL-1 dans les macrophages, IL-3, IL-4, IL-8, IFN-γ). Elle affecte donc principalement l'immunité cellulaire.

L'antibiotique de type macrolide, *tacrolimus (FK506),* est également utilisé comme immunosuppresseur. Le mécanisme actif ressemble à celui de la ciclosporine A. Suite à sa fixation à un récepteur cytoplasmique *(FK-binding protein, FK-bp)* le complexe constitué du tacrolimus et du FK-bp inhibe la calcineurine phosphatase et la production de cytokines.

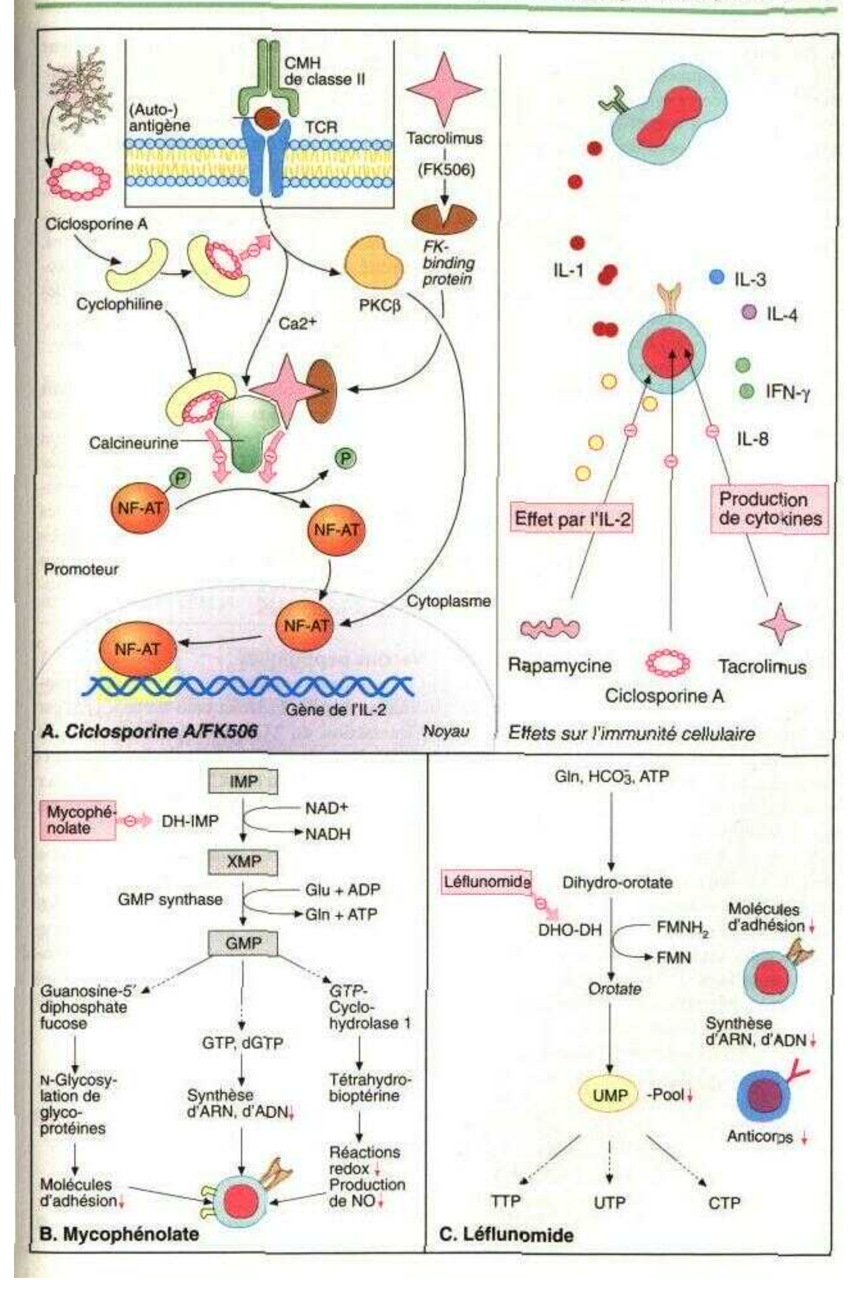
La *rapamycine,* également un macrolide, se lie également à un récepteur cytoplasmique et inhibe des processus dépendant de l'IL-2. Elle intervient dans la voie d'activation des cellules T à un niveau plus tardif que la ciclosporine et le tacrolimus et a donc un effet synergique avec ces derniers. "

B. Mycophénolate

Le *mycophénolate est* un nouvel immunosuppresseur utilisé dans le traitement des rejets de greffe et qui est également évalué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du psoriasis. Le précurseur de la drogue administrée, le mycophénolate mofétil, est injecté par voie IV et rapidement converti en métabolite actif mycophénolate. Le mycophénolate est un inhibiteur réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (DH-IMP) et, par ce biais, de la biosynthèse des bases puriques. Les lymphocytes étant particulièrement dépendants de la synthèse de novo de ces bases, la concentration des bases guanine diminue fortement. Les effets sur les lymphocytes font intervenir plusieurs mécanismes : le déficit en dGTT réduit la synthèse d'ADN et d'ARN. On observe également un déficit en guanosine-5'-diphosphate fucose, nécessaire à la glycosylation de protéines telles que les molécules d'adhésion. Le défaut de GTT-cyclohydrolase 1 induit un défaut de tétrahydrobioptérine qui restreint les réactions redox cellulaires et particulièrement **la production** du N0.

C. Léflunomide

Le *léflunomide,* autre nouvel immunosuppresseur sélectif des lymphocytes, a un mécanisme d'action similaire au mycophénolate. Il inhibe l'enzyme dihydro-orotate déshydrogénase (DHO-DH) et intervient ainsi dans la phase précoce de la biosynthèse des bases pyrimidiques. La prolifération des cellules B est inhibée de la même manière. Les lymphocytes au repos disposent d'une réserve limitée en bases pyrimidiques. Une faible production de ces bases due à l'inhibition de la DHO-DH diminue donc fortement la synthèse d'ADN et d'ARN. La production des molécules d'adhésion est également réduite.



CMH
de classe II
(Auto-)
antigène
TCR
Tacrolimus
(FK506)
Ciclosporine A
FK-
binding
protein
Cyclophiline
PKCβ
Ca2+
Calcineurine
P
NF-AT
Promoteur
Cytoplasme
Gène de l'IL-2
A. Ciclosporine A/FK506
Noyau
IL-1
IL-3
IL-4
IFN-γ
IL-8
Effet par l'IL-2
Production de cytokines
Rapamycine
Tacrolimus
Ciclosporine A
Effets sur l'immunité cellulaire
IMP
Mycophé-nolate
DH-IMP
NAD+
NADH
XMP
GMP synthase
Glu + ADP
Gln + ATP
GMP
Guanosine-5' diphosphate fucose
GTP-Cyclo-hydrolase 1
GTP, dGTP
N-Glycosy-lation de glyco-protéines
Synthèse d'ARN, d'ADN
Tétrahydro-bioptérine
Réactions redox
Production de NO
Molécules d'adhésion
B. Mycophénolate
Gln, HCO3-, ATP
Léflunomide
Dihydro-orotate
DHO-DH
FMNH2
FMN
Orotate
Molécules d'adhésion
Synthèse d'ARN, d'ADN
UMP
-Pool
Anticorps
TTP
UTP
CTP
C. Léflunomide

A. Anticorps monoclonaux

La possibilité de produire des quantités importantes d'un anticorps ayant une seule spécificité, grâce à la fusion d'une cellule B avec une cellule myélomateuse, est d'une grande importance pour le diagnostic. Les *anticorps monoclonaux* (Acm) sont en général d'origine *murine* et donc des antigènes étrangers pour le corps humain qui produira des anticorps neutralisants. L'utilité thérapeutique de ces anticorps est donc limitée. La production d'Acm humains étant beaucoup plus coûteuse, on essaye actuellement de réduire l'immunogénicité des Acm murins. Cela peut être obtenu par une *humanisation des* Acm en joignant la partie Fab antigène-spécifique murine avec une partie Fc humaine. De plus, on utilise la technologie du génie génétique pour intégrer les segments des fragments Fab responsables de la reconnaissance de l'antigène *(complementarity determining régions,* CDR) dans des anticorps humains *(CDR-grafting).*

L'Acm anti-TNF composé d'une partie Fab murine avec une haute affinité pour le TNF humain et d'un domaine Fc humain est un exemple de telles constructions chimériques. Dans la protéine de fusion TNF-R-Fc, la partie Fab est remplacée par un récepteur du TNF recombinant humain soluble qui est normalement trouvé dans le sérum et qui fixe le TNF-a. Les deux protéines chimériques ont des effets favorables sur l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde dans des essais cliniques : on observe une inhibition de la réaction inflammatoire induite par le TNF-a qui implique les vaisseaux sanguins, la migration de cellules immunes, la réaction de la synoviale et le métabolisme du cartilage et des os.

Une autre application importante des Acm cible les cellules T CD4$^{4'}$ afin de réprimer la réponse immunitaire dans des maladies auto-immunes. Les Acm anti-CD4'" reconnaissent les domaines extracellulaires de la molécule CD4, et leur liaison peut moduler l'activation des cellules T ou induire leur apoptose. Les Acm peuvent aussi posséder des effets cytotoxiques faisant intervenir plusieurs mécanismes : activation du complément avec lyse, phagocytose des cellules cibles par des macrophages et ADCC par des CTL $CD8^{+}$. L'efficacité des Acm anti-CD4 est parfois diminuée par l'internalisation des complexes CD4/Acm anti-CD4 ou par leur relargage dans l'espace extracellulaire *(shedding).*

Les processus inflammatoires et l'activation immunitaire peuvent aussi être modulés par l'inhibition des molécules d'adhésion. Les Acm anti-ICAM-1 (CD54) empêchent leur interaction avec LFA-1 (CD1 la/CD18) et ainsi l'adhésion des cellules T aux cellules endothéliales. L'utilité de ces Acm dans des maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde) est actuellement l'objet d'études cliniques.

B. Anticorps polyclonaux

Les anticorps polyclonaux peuvent intervenir dans les processus immuns de multiples manières. Ils peuvent empêcher l'internalisation des antigènes par les CPA et leur présentation aux cellules T, et ainsi moduler un état auto-immun. La phagocytose des antigènes par les macrophages, ainsi que l'activation des cellules B peuvent ainsi être inhibées. Les anticorps polyclonaux peuvent aussi neutraliser des auto-anticorps pathogènes.

Vaccins peptidiques

Certaines approches très récentes d'immunomodulation dans les maladies auto-immunes ciblent l'interaction du TCR avec les molécules du CMH. Dans le modèle animal, des Acm anti-CMH, anti-TCR ou anti-CD4 peuvent empêcher cette interaction et ainsi bloquer l'activation des cellules T.

Certains peptides similaires aux peptides pathogènes reconnus par les cellules T auto-agressives peuvent déplacer ces dernières des sillons des molécules du CMH et induire une diminution de l'incidence du syndrome auto-**immun dans le modèle animal.**

Cellule B + Myélome (non sécréteur)

Fusion

Production d'Ac spécifique

Hybridome

1. Production

Antigène

Partie murine

Partie humaine

2. Réduction de l'antigénicité

Cellule T

TNF-α

TNF-α

Anticorps anti-TNF

rhs-TNF-R : protéine de fusion avec Fc

Vaisseaux
- Prolifération
- Adhésion augmentée

Migration
- Activation
- Chimiotactisme
- Production d'IL-8

Synovite
- Prolifération
- Activation
- Formation de pannus

Cartilage/os
- Dégradation
- Activation
- Réparation anormale

Lésions articulaires de la PR

a) Inhibition de l'effet de TNF-α à l'aide d'Ac anti-TNF : exemple de la PR

Lyse liée au complément
ADCC
Phagocytose

Shedding (perte, dissociation)

α β

TCR CD4

Modulation
Apoptose

b) Anticorps anti-CD4

Ac anti-ICAM-1

LFA-1

ICAM-1

LFA-1

ICAM-1

Adhésion ↓

Signal de co-stimulation ↓

c) Anticorps anti-ICAM-1

3. Exemples d'application clinique

A. Anticorps monoclonaux

Internalisation d'antigènes ↓

Présentation antigénique ↓

Activité des cellules B ↓

Capture d'Ac pathogènes

Épuisement du SMP

Ag

FcγR

CR

Ag

Ag

Anticorps polyclonaux

Phagocytose ↓

B. Anticorps polyclonaux



Tableaux

Tableau 1 : Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde selon l'ACR

Critère	Définition
1. Raideur matinale	Raideur matinale articulaire ou périarticulaire (au moins une heure)
2. Arthrite d'au moins trois articulations	Au moins trois groupes d'articulations, accompagnée du gonflement des parties molles ou d'épanchement
3. Arthrite des articulations de la main : radiocarpienne, MCP ou IPP	Gonflement des parties molles ou épanchement dans au moins l'une de ces articulations
4. Arthrite symétrique	Atteinte simultanée et bilatérale des articulations
5. Nodosités rhumatoïdes	Nodosités sous-cutanées au-dessus des crêtes osseuses, des surfaces d'extension ou à proximité des articulations
6. Facteur rhumatoïde sérique	Taux de facteur rhumatoïde élevé
7. Signes radiologiques typiques de la PR	Érosions et ostéoporose périarticulaires

Tableau 2 : Classification des spondylarthropathies selon le GESE

1. Douleurs dorsales ou Synovites : – asymétriques, ou – préférentiellement des extrémités inférieures
2. Au moins une des caractéristiques suivantes : – antécédents familiaux – psoriasis – maladies inflammatoires intestinales – urétrite, cervicite ou diarrhée aiguë au cours du mois précédant l'arthrite – douleur profonde des deux muscles grands fessiers – enthésopathie – arthrite sacro-iliaque

Tableau 3 : Profils d'auto-anticorps antinucléaires dans le maladies rhumatoïdes

Spécificité	Profil de coloration	Association avec maladie
Acides nucléiques		
– ADN double brin (db) ; déterminant identique sur ADN db et simple brin (sb)	Homogène, cerclé	60-70 % des patients ayant un LED (critère diagnostique)
– ADN sb ; déterminant antigénique similaire aux bases puriques et pyrimidiques	Homogène, cerclé	> 95 % des patients ayant un LED ; également trouvé dans d'autres maladies, dont non rhumatoïdes
Histone		
– Déterminants antigéniques des protéines H1, H2a, H2b, H3, H4 ou du complexe H2a-H2b ; H3-H4	Homogène, annulaire	30-70 % des patients avec un LED, 15-20 % des patients ayant une PR, jusqu'à 95 % des patients ayant un LED médicamenteux
Protéines nucléaires		
– Antigène SM ; déterminant associé à l'ARNsn (sn = *small nuclear*)	À granules larges	25-35 % des patients ayant un LED, spécifique du LED
– U1-RNP ; déterminant antigénique associé à l'ARN U1	À granules larges	Titres élevés dans connectivite mixte (CM), 35-45 % dans LED ; titres faibles dans sclérose systémique progressive, LED discoïde et syndrome de Sjögren
– SS-A (Ro) (deux protéines antigéniques de 61 et 52 kDa)	À granules fins et cytoplasmique	30-40 % des patients ayant un LED, 60-70 % des patients avec un syndrome de Sjögren, important dans le LED néonatal avec bloc cardiaque congénital
– SS-B/la ; déterminant antigénique lié à une protéine de 43 kDa, associé à l'ARN	À granules fins et cytoplasmique	15 % dans le LED, 40-60 % dans le syndrome de Sjögren, important dans le LED néonatal avec bloc cardiaque congénital
– PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*), déterminant antigénique lié à une protéine de 33 kDa	Fluorescence nucléaire d'intensité variable	3 % des patients ayant un LED
– Scl 70 (topo-isomérase I)	Nucléolaire et homogène	30 % des patients ayant une sclérose systémique progressive
– Jo-1 (histidine synthase)	Granulaire, cytoplasmique	5 % des patients ayant une dermatomyosite, 30 % des patients ayant une polymyosite
– Centromères (antigène des kinétochores)	Pointillé	70 % des patients ayant un syndrome CREST

Tableau 4 **:** Interprétation des auto-anticorps dans le diagnostic des maladies auto-immunes

Diagnostic : Auto-anticorps	LED	CM	Sclérodermie	Myosites	Syndrome de Sjögren	Polyarthrite rhumatoïde	Vascularites primitives	Syndrome des Ac antiphospholipides
AAN	+++	+++	+++	+	+++	+	+	+
ADN db	+++	-	-	-	-	-	-	-
SM	++	-	-	-	-	-	-	-
U1-RNP	+	+++	+	+	-	-	-	-
P ribosomique	++	-	-	-	-	-	-	-
PCNA	+	-	-	-	-	-	-	-
Ro	++	+	+	-	+++	+	-	-
La	++	+	+	-	+++	+	-	-
RA33	++	++	-	-	+	++	-	-
Scl 70	-	-	+++	-	-	-	-	-
Centromère	-	-	+++	-	-	-	-	-
Jo1	-	-	-	++	-	-	-	-
PM-Scl	-	-	+	+	-	-	-	-
Cardiolipine	+++	+	+	-	+	+	-	+++
ANCA	-		-	-	-	-	+++	-
Facteur rhum.	++	+	+	+	+++	+++	+	-

Tableau S : Critères de classification du LED selon l'ACR

Critère	Définition
Érythème en ailes de papillon	Plan ou proéminent, aux deux joues, épargnant l'arête du nez
Lupus discoïde	Taches érythémateuses proéminentes avec formation de squames et de cicatrices atrophiques, au niveau des zones d'exposition à la lumière
Photosensibilité	Éruptions cutanées précoces après exposition au soleil (aussi comme antécédents)
Ulcères des muqueuses	Ulcérations indolentes buccales ou nasopharyngales, remarquées par le médecin
Arthrites	Arthrites non érosives d'au moins trois articulations périphériques (douleur sous compression, œdème, épanchement)
Sérosite	Pleurésie ou péricardite
Glomérulonéphrite	Protéinurie persistante > 0,5 g/j ou cylindres urinaires (hyalins, érythrocytaires, granulés)
Atteinte neurologique	Crises épileptiques ou psychoses sans causes métaboliques ou médicamenteuses
Atteinte hématologique	Anémie hémolytique auto-immune (réticulocytose, test de Coombs positif ou leucopénie < 4 000/mm^3 ou lymphopénie < 1 500/mm^3 ou thrombopénie < 10 0000/mm^3)
Désordres immunologiques	Test cellulaire LE positif ou auto-anticorps anti-ADN db ou auto-anticorps anti-Sm ou fausse sérologie syphilitique
Anticorps antinucléaire	Titre AAN élevé pathologique sans prise médicamenteuse associée au LED médicamenteux lors de l 'anamnèse
Si 4 critères sont remplis simultanément ou séquentiellement, le diagnostic de lupus est confirmé.	

Annexe

Tableau 6 : Classification de Chapel Hill des vascularites systémiques

Vascularites de vaisseaux de gros calibre	
Maladie de Horton (artérite temporale)	Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division, atteignant avec prédilection les branches de la carotide externe ; artère temporale souvent atteinte ; (> 40 ans) fréquemment associée à la pseudo-polyarthrite rhizomélique
Maladie de Takayasu	Inflammation granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division
Vascularites de vaisseaux de moyen calibre	
Périartérite noueuse	Inflammation nécrosante des artères intermédiaires ou petites, sans glomérulonéphrite ni vascularite des artérioles, des capillaires et des veinules
Maladie de Kawasaki	Artérite des artères de tout diamètre, souvent associée à un syndrome lympho-cutanéomuqueux. Atteinte fréquente des artères coronaires. Peut affecter aorte et veines. Préférentiellement chez l'enfant
Vascularites de vaisseaux de petit calibre	
Granulomatose de Wegener	Inflammation granulomateuse des voies respiratoires et vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre. Glomérulonéphrite nécrosante
Syndrome de Churg et Strauss	Inflammation granulomateuse et éosinophilique des voies respiratoires et vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre, associée à un asthme et à une hyperéosinophilie
Polyangéite microscopique	Vascularite nécrosante des petits vaisseaux sans dépôts ou avec de très faibles dépôts immuns. Peut être associée à une artérite des artères de petit et moyen calibre. Glomérulonéphrite nécrosante, capillarite pulmonaire
Purpura de Schönlein-Henoch	Vascularite des petits vaisseaux avec dépôts de complexes immuns à IgA. Atteint la peau, le tube digestif et les glomérules. Arthralgies et arthrites
Cryoglobulinémie mixte essentielle	Inflammation des petits vaisseaux avec dépôts de cryoglobulines et cryoglobulinémie. Atteint souvent les glomérules
Angéite cutanée leucocytoclasique	Angéite leucocytoclasique isolée à la peau, sans vascularite systémique ni glomérulonéphrite

Tableau 7 : Valeurs usuelles des constantes biologiques

		Unités conventionnelles		Unités SI
Vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS)		homme : 3 – 8 mm (1 h), 5 – 18 mm (2 h) femme : 6 – 11 mm (1 h), 6 – 20 mm (2 h)		
Numération sanguine				
Leucocytes		4,3 – 10,0 x 10^3/µl		4,3 – 10,0 g/l
Plaquettes		150 – 350 x 10^3/l		150 – 350 g/l
Hémoglobine (Hb)		homme : 13 – 18 g/dl femme : 12 – 16 g/dl		8,1 – 11,2 mmol/l 7,4 – 9,9 mmol/l
Érythrocytes		homme : 4,5 – 5,9 × 10^6/µl femme : 4,0 – 5,2 × 10^6/µl		
Formule sanguine				
Polynucléaires				
– neutrophiles		60 ± 10 %		
– éosinophiles		3 ± 2 %		
– basophiles		< 1 %		
Lymphocytes		30 ± 10 %		
Monocytes		6 ± 4 %		
Plasmocytes		< 0,1 %		
Sous-populations de lymphocytes				
Cellules T :	$CD4^+$ $CD8^-$	env. 47 %	610 – 1 400/µl	
	$CD8^+$ $CD4^-$	env. 31 %	400 – 930/µl	
	γδ	env. 1 – 5 %	26 – 60/µl	
	$CD4^-$ $CD8^-$	< 1 %		
Cellules B:		< 20 %	260 – 600/µl	
Électrophorèse				
Albumine		54 – 65 %		0,54 – 0,65
α_1-Globulines		2 – 5 %		0,02 – 0,05
α_2-Globulines		7 – 10 %		0,07 – 0,10
β-Globulines		9 – 12 %		0,09 – 0,12
γ-Globulines		12 – 20 %		0,12 – 0,20
Protéines sériques		6,6 – 8,5 g/dl		66 – 85 g/l
Protéines totales		20 – 30 mg/dl		00 – 300 mg/l
Albumine		3,6 – 5,0 g/dl		36 – 50 g/l
α_1-Antitrypsine		90 – 200 mg/dl		0,9 – 2,0 g/l
α_2-Macroglobuline		130 – 300 mg/dl		1,3 – 3,0 g/l
β_2-Microglobuline (β_2m)		8 – 24 mg/dl		0,8 – 2,4 mg/l
Myoglobuline		< 70 µg/l		< 70 µg/l
Ferritine		30 – 300 µg/l		30 – 300 µg/l
Transferrine		200 – 360 mg/dl		2,0 – 3,6 g/l
Haptoglobine		70 – 380 mg/dl		0,7 – 3,8 g/l
Céruloplasmine		15 – 60 mg/dl		0,15 – 0,6 g/l
Protéine C-réactive (CRP)		< 0,8 mg/dl		< 0,008 g/l

Tableau 7 : Valeurs usuelles des constantes biologiques (suite)

	Unités conventionnelles	Unités SI
Immunoglobulines		
IgA	70 – 400 mg/dl	0,9 – 4,5 g/l
Sous-classes d'IgA		
IgA_1	57 – 321 mg/dl	0,57 – 3,21 g/l
IgA_2	4,7 – 82 mg/dl	0,047 – 0,82 g/l
IgG	700 – 1 600 mg/dl	7 – 16 g/l
Sous-classes d'IgG		
IgG_1	422– 1 292 mg/dl	4,22 – 12,92 g/l
IgG_2	117 – 747 mg/dl	1,17 – 7,47 g/l
IgG_3	41 – 129 mg/dl	0,41 – 1,29 g/l
IgG_4	< 291 mg/dl	< 2,91 g/l
IgG dans l'urine	10 mg/l	10 mg/l
IgM	40 – 230 mg/dl	0,4 – 2,3 g/l
IgE	< 24 mg/dl ou 10 – 120 U/ml	< 0,24 g/l ou 10 – 120 U/ml
C1q	180 µg/ml	
Inhibiteur C1	60 – 140 %	60 – 140 %
Complément C3	55 – 120 mg/dl	0,55 – 1,2 g/l
Complément C4	20 – 50 mg/dl	0,2 – 0,5 g/l
Récepteur de l'IL-2	200 – 1000 U/ml	
IL-8	< 70 ng/l	
Enzymes		
ACE	15 – 80 U/l	
Phosphatase alcaline (AP)	60 – 180 U/l	
Créatine kinase (CK)	< 80 U/l	
Exploration de la coagulation		
Taux de prothrombine (Quick)	70 – 130 %	0,9 – 1,15 INR
(International Normalized Ratio = temps de Quick du patient/temps du pool plasmatique de référence)		
Temps de thromboplastine partielle (TTP)	23 – 35 s	
Temps de thrombine	14 – 21 s	
Fibrinogène	200 – 400 mg/dl	5,88 – 11,76 µmol/l
Marqueurs tumoraux		
α_1-Fœtoprotéine (AFP)	< 10 µg/l	< 10 µg/l
Antigène carcino-embryonnaire	< 5 µg/l	< 5 µg/l
CA 125	< 35 U/ml	
CA 15-3	< 28 U/ml	
CA 19-9	< 37 U/ml	
CA 72-4	< 6,0 U/ml	
CA 19-9	< 37 U/ml	
CA 72-4	< 6,0 U/ml	

ableau 7 : Valeurs usuelles des constantes biologiques (fin)

	Unités conventionnelles	Unités SI
Liquide céphalorachidien		
Numération cellulaire	< 15/3 µl	
Albumine	11 – 35 mg/dl	110 – 350 mg/l
IgA	< 0,6 mg/dl	< 6 mg/l
IgG	0,9 – 2,6 mg/dl	9 – 26 mg/l
IgM	0,09 – 0,25 mg/dl	0,9 – 2,5 mg/l
Cortisol		
Matin	171 – 800 nmol/l	171 – 800 nmol/l
Soir	82,8 – 477 nmol/l	82,8 – 477 nmol/l
Anticorps		
Les auto-anticorps, par exemple anticorps antinucléaires et anti-ADN, ne sont pas mentionnés, puisque leurs valeurs normales varient fortement selon le test utilisé. Les valeurs de référence doivent être demandées au laboratoire effectuant l'analyse.		

Tableau 8 : Nomenclature CD

Les anticorps monoclonaux (Acm) permettent de quantifier et de différencier les différentes populations cellulaires sanguines et de les classer selon leur expression d'antigènes de surface. Les nombreuses désignations différentes pour les Acm et les antigènes reconnus ont été remplacées par une nomenclature unifiée des antigènes de différenciation des leucocytes, qui a été élaborée par le comité de normalisation de l'OMS-IUIS. Les Acm ayant une spécificité quasiment identique pour un antigène membranaire sont réunis sous un même numéro CD (classe de différenciation). Le tableau ci-dessous résume les Acm et les antigènes. Il inclut les classes et les sous-classes récemment définies lors du 6[e] Congrès international à Kobe (Japon) en 1996.

Tableau 8 : Nomenclature CD (suite)

Numéro CD	Autre désignation/molécule/antigène	Réactivité cellulaire
CD1a,	T6, molécule présentatrice de lipides	Thymocytes, CL, DC, B
CD1b,	bactériens,	Thymocytes, DC, B
CD1c	similaire au CMH de classe I	Thymocytes, CL, DC, B
CD2	T11, Tp50, récepteur d'érythrocytes de mouton, récepteur de CD48, CD58, CD59	T, NK
CD2R	Épitope de CD2 sur cellules T activées	T, NK
CD3	Complexe CD3	T
CD4	T4, récepteur du CMH de classe II et du VIH	T, M
CD5	Tp67, récepteur de CD72	T, B
CD6	T12	T, B
CD7	Récepteur Fc des IgM	T, NK
CD8	T8, ligand du CMH de classe I	T, NK
CD8b	T8, ligand du CMH de classe I	T
CD9	p24	pré-B, M, Plq, Eo
CD10	Endopeptidase neutre, gp100, antigène commun des LAL (CALLA)	cLAL, B du centre germinatif, G
CD11a	Antigène fonctionnel des leucocytes 1 (LFA-1)	Leucocytes
CD11b	Récepteur de C3bi (CR3), Mac-1, Mo-1	M, G, NK
CD11c	Récepteur de C3bi (CR3), C3dgR, CR4	M, G, NK, B
CDw12	Fonction inconnue	M, G, Plq
CD13	N-Aminopeptidase, gp150, Coronavirus-réc.	M, G
CD14	Récepteur du LPS-/LBP, gp55	M, G, DC, B
CD15	Lewis (Le-x), 3-FAL, X-haptène, Lacto-N-fucopentatose III, SSEA	G, M, Reed-Sternberg
CD15s	Sialyl-Lewis (sLe-x), ligand de CD62e	Nombreuses
CD16	Récepteur Fc IgG de type IIIa, gp50-65	NK, G, MF
CD16b	Récepteur Fc IgG de type IIIb (GPI ancré)	G
CDw17	Lactosylcéramide	G, M, Plq
CD18	Integrine chaîne β_2 avec CD11a, b, c	Leucocytes
CD19	Bgp95, famille SIg	B
CD20	B1, Bp35, canaux calciques	B, DC
CD21	C3d-R (CR2), gp140, EBV-R, CD23-R	B
CD22	Bgp135, CD45R0-R	B
CD23	RFc-IgE de faible affinité, RFce de type II, Gp50-45, CD21-R	B, M, DC, Eo
CD24	Homologue à l'antigène stable à température élevée	B, G
CD25	Chaîne α du récepteur d'IL-2, antigène Tac	T, B, M activées
CD26	Dipeptidylpeptidase IV, gp120, Ta1	T, B, MF activées
CD27	CD70-R, protéine similaire au TNF-R	T
CD28	Tp44, CD80-R, CD86-R	T
CD29	Chaîne β_1 intégrine, Plt gp IIa	Nombreuses
CD30	Antigène Ki-1, protéine similaire au TNF-R	B, T activées; cellules de Reed et Sternberg
CD31	PECAM-1, Plt gp IIa, endocam	Plq, M, G, B, T
CD32	RFc-IgG de type II, gp40	M, G, B, Eo
CD33	My9, fonction inconnue	M, précurseurs myéloïdes
CD34	My10	Précurseurs hémato-poïétiques, Eo

Tableau 8 : Nomenclature CD (suite)

Numéro CD	Autre désignation/molécule/antigène	Réactivité cellulaire
CD35	C3b/C4b-R (CR1)	G, M, B, (T, NK, DC)
CD36	Plt gpIV (gpIIIb), Thrombospondine-R, récepteur du collagène de type I, III	T, M, Plq, (B), G
CD37	gp40-45	B, (T), (M)
CD38	T10, gp45 (NAD-glycohydrolase, activité d'ADP ribosylcyclase)	Plasmocytes, thymocytes, T activées
CD39	gp80	B, CE
CD40	gp50, CD40L-R, famille des réc. TNF	Fibroblastes
CD41	Récepteur du fibrinogène et vWF	Plq
CD42a	Plt gpIX	Plq, mégacaryocytes
CD42b	Plt gpIb-α	Plq, mégacaryocytes
CD42c	Plt gpIb-β	Plq, mégacaryocytes
CD42d	Plt GPV	Plq
CD43	Leucosialine, gp95, sialophorine, gp115 sialoglycoprotéine des leucocytes	T, G, M, NK, Plq
CD44	Pgp-1, gp80-95, réc. de l'acide hyaluronique,	T, B, G, M, Ery
CD44R	CD44 restreint	Ery
CD45	T200, antigène leucocytaire commun (ALC), tyrosine phosphatase	Leucocytes
CD45R0	T200 restreint, gp180, CD22-R	T, G, M
CD45RA	T200 restreint, gp220, isoforme d'ALC	T, B, G, M
CD45RB	T200 restreint, isoforme d'ALC	T, B, G, M
CD46	Cofacteur membranaire protéique (CMP), gp45-70, réc. du virus de la rougeole	Leucocytes
CD47	Protéine associée à l'intégrine, OA3, 1D8	Nombreuses
CD48	gp41, réc. de CD2	Leucocytes
CD49a	Chaîne α_1 de VLA, (VLA-1), laminine-R, collagène-R	T , B activées ; M
CD49b	Chaîne α_2 de VLA, (VLA-2), Plt gpla,	Plq, T en culture cellul.
CD49c	Chaîne α_3 de VLA, (VLA-3), laminine-R, collagène-R, fibronectine-R	B
CD49d	Chaîne α_4 de VLA, (VLA-4), VCAM-R, fibronectine-R	M, T, B, thymocytes
CD49e	Chaîne α_5 de VLA, (VLA-5), fibronectine-R	T mémoire, M, Plq
CD49f	Chaîne α_6 de VLA, (VLA-6), laminine-R	Plq, T
CD50	Molécule d'adhésion intercellulaire 3 (ICAM-3), CD11a/CD18, réc. de LFA-1	nombreuses, pas CE
CD51	Chaîne α du vibronectine-R (VNR)	(Plq), CE, fibroblastes
CD52	Campath-1, gp21-28	Leucocytes
CD53	MEM-53	uniquement sur des leucocytes, mais non pas sur les Plq
CD54	Molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1), CD11a/CD18 (LFA-1)-R, ligand de MAC-1	Nombreuses
CD55	Facteur accélérant la dégradation (DAF)	Nombreuses
CD56	NKH1, isoforme de la molécule d'adhésion intercellulaire neuronale (NCAM)	NK, lymphocytes act.
CD57	HNK-1, gp110, fonction inconnue	NK, B, T, cerveau

Tableau 8 : Nomenclature CD (suite)

Numéro CD	Autre désignation/molécule/antigène	Réactivité cellulaire
CD58	Antigène leucocytaire fonctionnel 3 (LFA-3), CD2-R	Leucocytes, épithélium
CD59	gp18-20, analogue à Ly6, facteur de restriction homologue 20 (HRF-20), CD2-R, protectine	Nombreuses
CDw60	Forme acétylée du ganglioside GD3	T, Plq
CD61	Chaîne β_3 d'intégrine (gpIIIa)	Plq
CD62E	E-sélectine, ELAM-1	CE activées
CD62L	L-sélectine, LAM-1, Leu-8, TQ1, MEL14	Nombreuses
CD62P	P-sélectine, gmp140, PADGEM	CE activées, Plq
CD63	Antigène d'activation de 53 kDa des Plq, LIMP	Plq act. ; M, (G, T, B)
CD64	RFc-IgG de type I, RFc-IgG de haute affinité	M
CDw65	Antigène VIM2, céramide-dodécasaccharide 4c	G, (M)
CD66a	Glycoprotéine biliaire (BGP)	G
CD66abce	AC contre BGP, NCA95, NCA90	G
CD66acd	AC contre BGP, NCA90, CGM1	G
CD66acde	AC contre BGP, NCA90, CGM1, CEA	G
CD66ace	AC contre BGP, NCA90, CEA	G
CD66ade	AC contre BGP, CGM1, CEA	G
CD66ae	AC contre BGP, CEA	G
CD66b	CD67, p100, CGM6, antigène 95 non spécifique avec réaction croisée (NCA)	G
CD66be	AC contre NCA95, CEA	G
CD66c	NCA90	G
CD66ce	AC contre NCA90, CEA	G
CD66d	CGM1	G
CD66de	AC contre CGM1, CEA	G
CD66e	Antigène carcino-embryonnaire (CEA)	Épithélium du côlon
CD67	désormais CD66b	
CD68	gp110, macrosialine	M, MF, Plq
CD69	Molécule induisant l'activation (AIM), EA1, MLR, Leu23	T, B, MF en activation précoce
CD70	CD27-R, Ki-24	T, B-EBV, LAL pré-B, cellules de Reed-Sternberg
CD71	Transferrine-R, antigène T9	T et B act., cellules proliférant
CD72	Lyb-2, CD5-R	B
CD73	Ecto-5'-nucléotidase (ecto-5´-NT)	B, T, CE
CD74	Chaîne invariante associée au CMH de classe II	B, M
CDw75	(Hydrate de carbone), ligand potentiel de CD22	B et T matures
CDw76	Glycosphingolipides sialylés de type 2	B, T, CE
CD77	Globotriaosylcéramide (Gb3), antigène associé au lymphome de Burkitt (BLA)	B, cellules des lymphomes de Burkitt
CDw78	Ba	B, M

Tableau 8 : Nomenclature CD (suite)

Numéro CD	Autre désignation/molécule/antigène	Réactivité cellulaire
CD79a	mb-1, Igα	B
CD79b	B29, Igβ	B
CD80	B7/BB1, CD28-R, CTLA-4-R	B, M, DC, T
CD81	Reconnu par un Ac inhibant la prolifération (TAPA-1), M38	Nombreuses
CD82	R2, 4F9, C33, IA4	M, B act., T, LGL
CD83	HB15	CL, DC, Ery
CDw84	p75, 2G7, fonction inconnue	B, T, M, Plq
CD85	VMP-55, GH1/75, fonction inconnue	B, M, plasmocytes
CD86	FUN-1, BU-63, B7.2, CD28-L, CTLA-4-L	B, T, M
CD87	Réc. de l'activateur d'urokinase/ plasminogène	M, G, CE
CD88	C5a-R, GR10	G, M, muscles lisses
CD89	RFc-IgA	G, M, B, T
CDw90	Thy-1	Cellules précurseurs, cerveau
CD91	Réc. de l'α_2-macroglobuline (α_2-MR)	M
CDw92	p70, VIM15, fonction inconnue	G, M
CD93	p120, GR11, fonction inconnue	M, G, CE
CD94	KP43	NK, T
CD95	APO-1, FAS	T activées, MF
CD96	Tactile	T, NK
CD97	p74/80/89, famille des TNF-R, GR1	G, M, T, B
CD98	4F2	T, B, Plq
CD99	E2, MIC2	Nombreuses
CD99R	CD99 restreint	Nombreuses
CD100	p150	Nombreuses
CDw101	p140	G, M, T, DC
CD102	Molécule d'adhésion intercellulaire 2 (ICAM-2)	Nombreuses, y compris CE, M
CD103	HML1, intégrine $\alpha E\beta_7$	Lymphocytes intestinaux intra-épithéliaux, tricholeucocytes
CD104	Chaîne β_4 d'intégrine	Thy
CD105	Endogline, TGF-β_1-R, TGF-β_3-R	CE, M activés
CD106	VCAM-1, INCAM110, VLA-4-R	CE activées
CD107a	LAMP1	CE activées, Plq
CD107b	LAMP2	CE activées, Plq
CDw108	GPI-gp80 (GPI ancré)	HPB-ALL (lignée cell. T)
CDw109	(GPI ancré)	CE, T, Plq
CD110 – CD113 : pas encore classifiés		
CD114	G-CFR-R	G, M
CD115	Facteur stimulant la formation de colonies 1-R (CSF-1-R), M-CSF-R	M
CDw116	GM-CSF-R	M, G
CD117	Récepteur du facteur des cellules souches, c-kit	Mastocytes, précurseurs myéloïdes

Annexe

Tableau 8 : Nomenclature CD (suite)

Numéro CD	Autre désignation/molécule/antigène	Réactivité cellulaire
CD118 : non attribué, réservé pour le récepteur de l'IFN-α		
CDw119	Réc. de l'interféron γ (IFN-γ-R)	M, G, B, NK
CD120a	Réc. du TNF de type 1, 55 kDa	Nombreuses
CD120b	Réc. du TNF de type 2, 75 kDa	Nombreuses
CDw121a	Réc. de l'interleukine 1 de type I (IL-1-R Typ I)	T, CE, fibroblastes
CDw121b	Récepteur de l'IL-1 de type II	G, M, B, M
CD122	Chaîne β du réc. de l'IL-2, chaîne β du réc. de l'IL-15	T activées, NK en culture cellulaire, M
CDw123	gp70, chaîne α du réc. de l'IL-3	Précurseurs myéloïdes
CD124	Chaîne α du récepteur de l'IL-4 et du récepteur de l'IL-13	B et T matures; M, précurseurs hématopoïétiques
CDw125	gp60, récepteur de l'IL-5	Précurseurs myéloïdes
CD126	Chaîne α du récepteur de l'IL-6	B act. ; plasmocytes, CE
CD127	Chaîne α du récepteur de l'IL-7	Précurseurs lymphoïdes, pro-B T matures, Thy, M
CDw128	gp58-67, récepteur de l'IL-8	G, T, M, kératinocytes
CD129 : non attribué, réservé pour le récepteur de l'IL-9		
CD130	gp130, chaîne β du récepteur de l'IL-6	Nombreuses
CDw131	gp95-120, chaîne β permettant la transduction des signaux des réc. de l'IL-3, IL-5-, GM-CSF	M, G, Eo
CD132	Chaîne γ des récepteurs de l'IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15	T, B, précurseurs lymphoïdes
CD133 : non attribué		
CD134	OX40, famile des réc. du TNF	T activées
CD135	flt3/flk2, tyrosine kinase Ig-SF	Précurseurs lymphoïdes précoces
CDw136	gp180, proto-oncogène c-ron, récepteur de la protéine stimulant les macrophages	Nombreuses
CDw137	gp30, 4-1BB, famille des récepteurs du TNF	T
CD138	Syndecane-1, héparane sulfate-protéoglycane, récepteur de la matrice extracellulaire	B, plasmocytes
CD139	gp209-228, fonction inconnue	B, DC folliculaires
CD140a	Chaîne α du récepteur du PDGF	Nombreuses
CD140b	Chaîne β du récepteur du PDGF	CE, stroma, mésangium
CD141	Thrombomoduline	CE, muscles lisses
CD142	Facteur tissulaire, fonction inconnue	CE, épithélium, M, kératinocytes
CD143	Enzyme de conversion de l'angiotensive (ACE), peptidyl-dipeptidase	CE, épithélium, MF
CD144	VE-cadhérine	CE

Tableau 8 : Nomenclature CD (fin)

Numéro CD	Autre désignation/molécule/antigène	Réactivité cellulaire
CDw145	gp25-90-110, marqueur sur toutes les cellules endothéliales, y compris la membrane basale	
CD146	MUC18, S-endo	CE, DC folliculaires, T act .
CD147	Neurothéline, basigine, TCSF, EMMPRIN, M6	CE, précurseurs myéloïdes et lymphoïdes
CD148	HPTP-eta, DEP-1, phosphotyrosine phosphatase	Nombreuses ; absente dans les tumeurs des seins, de la vessie et du foie
CDw149	MEM133, fonction inconnue	Lymphocytes
CDw150	Ig-SF, molécule d'activation de surface des lymphocytes (SLAM)	B, T, Thy, DC
CD151	PETA-3, tetraspan	Plq, CE, épithélium, G
CD152	CTLA-4, Ig-SF, ligand de CD80 et CD86	T activées
CD153	Ligand de CD30, famille du TNF	T
CD154	Ligand de CD40, gp39, famille du TNF	T $CD4^+$ activées
CD155	Récepteur du poliovirus (PVR), Ig-SF	Nombreuses, y compris M, MΦ,Thy, neurones du SNC
CD156	EGF-SF, « a disintegrin and metalloprotease » (ADAM8)	M, G, MΦ
CD157	Antigène stromal de la moelle osseuse (BST-1)	Cellules stromales de la moelle osseuse, G, M, EC
CD158a	p58.1, p50.1, Ig-SF C2	NK, (T)
CD158b	p58.2, p50.2, Ig-SF C2	NK, (T)
CD158c, CD159, CD160 : non attribués		
CD161	NKRP1A, C-lectin-SF	NK, T
CD162	Ligand glycoprotéique 1 de la P-sélectine (PSGL-1), ligand de CD62P	M, G, T, (B)
CD163	M130, Scavenger-R I/II, fonction inconnue	(M, MF)
CD164	MGC-24, homodimère similaire à la mucine	M, G, T, (B)
CD165	AD2	Plq, T, NK, Thy
CD166	ALCAM, ligand de CD6, Ig-SF	CE, M

Abréviations utilisées : LAL = leucémie aiguë lymphoblastique, B = cellules B, CE = cellules endothéliales, Eo = polynucléaires éosinophiles, DC = cellules dendritiques, G = granulocytes, L = ligand, LGL = *large granular lymphocytes,* CL = cellules de Langerhans, M = monocytes, MF = macrophages, NK = cellules NK, Plq = plaquettes, R = récepteur, T = cellules T, Thy = thymocytes
Les fonctions n'ont précisées sont encore inconnues.

Tableau 9 : Principales cytokines de l'immunologie

Abréviations utilisées : **aa** = acides aminés, act. = activé, **DC** = cellules dendritiques,

Abréviation	Autres désignations	Locus gén.	Structure
Cytokines			
IL-1	Lymphocyte activating factor, endogenous pyrogen, leucocyte endogenous mediator, mononuclear cell factor, catabolin	2q12-21, 2q13-21	2 molécules avec une faible homologie : IL-1α (271 aa) et IL-1β (269 aa). Les deux fixent le même récepteur. IL-1 récepteur antagoniste (IL-1Ra) s'y lie également et bloque ainsi l'effet de l'IL-1
IL-2	T-cell growth factor (TCGF)	4q26-q27	133 aa, 15 kDa
IL-3	Multi-colony stimulating factor (M-CSF), mast cell growth factor (MCGF), eosinophil-CSF (E-CSF), hematopoietic cell growth factor (HCGF), burst-promoting activity (BPA)	5q23-31	152 aa, 15 kDa
IL-4	B-cell stimulating factor 1 (BSF-1)	5q31	Structure globulaire avec noyau hydrophobe, 129 aa, 15 kDa
IL-5	Eosinophil differentiation factor/colony stimulation factor (EDF/E-CSF), B-cell growth factor II (BCGFII), B cell differentiation factor for IgM (BCDFμ), T-cell replacing factor (TRF)	5q23-q31	Homodimère lié par un pont disulfure, 115 aa, 13 kDa
IL-6	Interferon-β_2, B-cell stimulatory factor 2 (BSF-2), plasmacytoma growth factor, hepatocyte differentiation factor (HSF), monocyte granulocyte inducer type 2 (MGI-2)	7p21p14	183 aa, 26 kDa
IL-7	Lymphopoietin 1 (LP-1), pre-B cell growth factor	8q12-q13	152 aa, 20-28 kDa

CE = cellules endothéliales, **IL = interieukine, kDa = kilodalton, MO** = moelle **osseuse**

Source	Cellules cibles	Activités biologiques	Récepteur
Monocytes, macrophages, DC, astrocytes, cellules NK, cellules B, CE, fibroblastes	Cellules T, cellules B, CE. Organes : foie, os	Activation des lymphocytes, activation des macrophages, augmentation de l'adhésion, fièvre, perte de poids, hypotension, réaction de phase aiguë	Récepteur de type I : CD121a = 80 kDa, avec 3 domaines de type immunoglobuline (Ig). Récepteur de type II : CD121b = 60 kDa, avec 3 domaines de type Ig. Le récepteur soluble peut fixer l'IL-1b
Cellules T	Cellules T, cell. NK, cellules B, monocytes, macrophages, oligodendrocytes	Prolifération des cellules T, prolifération et différenciation des cellules B, activation des monocytes	3 chaînes : chaîne α = p55, TAC, CD25; chaîne β = p75, CD122; chaîne γ = p 64; chaîne γ commune (γC): partagé avec IL-4R, IL-7R, IL-9R, IL-13R et IL-15R. Les hétérodimères α/γ ou β/γ forment le récepteur d'affinité intermédiaire, les hétéromères α/β/γ le récepteur de haute affinité
Cellules T act., mastocytes, éosinophiles	Tous les précurseurs de la MO	Facteur de croissance des précurseurs de la MO, des cellules B et des monocytes	2 sous-unités : IL3Ra (CD123) et une chaîne β forment le récepteur de l'IL-3 de haute affinité. La chaîne β est commune avec IL-5R, GM-CSFR
Mastocytes, cellules T, cellules stromales de la MO	Cellules T, cellules B, monocytes, CE, fibroblastes	Switch isotypique des cellules B, sécrétion d'IgG_4 (IgG_1), d'IgE par les cellules B	2 chaînes : chaîne α = p140 (CD124) fixe l'IL-4 avec haute affinité; chaîne γ = p 64 chaîne γ commune : augmente l'affinité pour l'IL-4
Mastocytes, cellules T, éosinophiles	Éosinophiles	Induit la différenciation des éosinophiles et la prolifération et la différenciation (chez la souris uniquement) des cellules B	2 chaînes : chaîne α = (CD125) fixe l'IL-5 avec une faible affinité; chaîne β = commune avec IL-3R et GM-CSFR
Cellules T, cellules B, macrophages, cellules stromales de la MO, CE fibroblastes	Cellules B, plasmocytes, cellules T, hépatocytes, cellules de MO	Prolifération et différenciation des cellules B, prolifération des cellules T, réaction de phase aiguë	2 chaînes : chaîne α = (CD126) fixe l'IL-6 avec une faible affinité; chaîne β (gp130) associée au complexe de chaîne α avec l'IL-6
Cellules de la MO, cellules stromales du thymus, cellules de la rate	Cellules T et B	Prolifération et maturation des progéniteurs cellulaires	2 chaînes : chaîne α = (CD127) T et B; chaîne γ = (γC) : commune avec IL-4 R

Tableau 9 : Principales cytokines de l'immunologie (suite)

Abréviation	Autres désignations	Locus gén.	Structure
IL-8	*voir* Chimiokines		
IL-9	P40, mast cell growth-enhancing activity, T cell growth factor III	5q31.1	126 aa, 32-39 kDa
IL-10	Cytokine synthesis inhibitory factor (CSIF)	1	160 aa, 35-40 kDa
IL-11	Adipogenesis inhibitory factor	19q13.3-13.4	179 aa, 23 kDa
IL-12	Natural killer cell stimulatory factor (NKSF), cytotoxic lymphocyte maturation factor (CLMF)	?	Hétérodimère avec 2 chaînes (p35 et p40), 196 et 306 aa, 30-33 et 35-44 kDa
IL-13	P600	5q31	112 aa, 9-17 kDa
IL-14	High molecular weight B cell growth factor (HMW-BCGF)	?	483 aa, 60 kDa
IL-15		4q31	Similaire à l'interleukine 2, 114 aa, 14 kDa
IL-16	Lymphocyte chemoattractant factor (LCF)	?	130 aa, 40 kDa (précurseur : 632 aa)
IL-17	Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen (CTLA-8)	?	132 aa, 20 kDa

Source	Cellules cibles	Activités biologiques	Récepteur
Cellules T_H2	Cellules de Hodgkin, cellules T, mastocytes, mégacaryocytes, précurseurs des érythrocytes	Augmente la prolifération des cellules T et des basophiles	Le récepteur de l'IL-9 peut être associé à la chaîne γ commune
Cellules T_H0 et T_H2, cellules T CD4+ et CD8+ activées, monocytes, macrophages, DC	Cellules B, thymocytes, cellules T_H1, monocytes, cellules NK	Activation et prolifération des cellules B, thymocytes, mastocytes	Chaîne unique, homologue à IFN-γ et au récepteurs de l'IFN-α/β
Fibroblastes, cellules stromales de la MO	Précurseurs hématopoïétiques, cellules de plasmocytome, adipocytes	Facteur de croissance pour précurseurs hématopoïétiques, inhibition des adipocytes	
DC, monocytes/macrophages, cellules B	Cellules T, cellules NK	Production d'IFN-γ par les cellules T et NK, activation et différenciation des cellules T_H1	Récepteur unique de poids mol. élevé, avec une structure similaire au récepteur du G-CSF
Cellules T activées	Cellules B, monocytes	Prolifération et différenciation des cellules B, sécrétion d'IgE	?
Cellules T, cellules B	Cellules B activées	Stimule la prolifération des cellules B activées, inhibe la synthèse des immunoglobulines	Un seul type de récepteur
Cellules mononucléées périphériques (PBMC), placenta, muscles, reins, poumons, cœur	Cellules T, cellules cytolytiques activées par des cytokines	Facteur de croissance des cellules T	Récepteur composé de 2 chaînes : chaînes β et chaîne γ communes avec récepteur de l'IL-2, chaîne α « privée »
Cellules T CD8+	Polynucléaires éosinophiles, cellules T CD4+, monocytes	Chimiotactisme	?
Cellules T CD4+	Cellules stromales, fibroblastes	Effet pro-inflammatoire similaire à TNF et lymphotoxine	Aucune homologie avec d'autres récepteurs

Tableau 9 : Principales cytokines de l'immunologie (suite)

Abréviation	Autres désignations	Locus gén.	Structure
IL-18	Interferon-γ-inducing factor (IGIF)	?	157 aa, 18 kDa similaire à IL-1 β
IFN-α	Interféron α, interféron de type I, interféron de leucocytes, Buffycoat-interferon	9	Les interférons α forment une famille de protéines, composée d'au moins 24 gènes, interféron α_1 : 166 aa, 6-27 kDa interféron α_2 : 172 aa, ? kDa
IFN-β	Interféron β, interféron de type I, interféron des fibroblastes	9 p22	166 aa, 20 kDa
IFN-γ	Interféron γ, interféron immun ou interféron de type II, interféron de cellules T	12q24.1	143 aa, 40 - 70 kDa, les monomères de 20-25 kD forment des dimères ou des multimères
TNF-α	Tumor necrosis factor, cachectine, nécrosine, hemorragic factor, makrophage cytotoxin	6 p21.3	157 aa, 52 kDa (composé d'unités de 17,4 kDa)
TNF-β	Tumor necrosis factor, lymphotoxine, cytotoxine	6 p21	35 % homologie avec TNF-α, 171 aa, 25 kDa
TGF-α	Transforming growth factor-α, sarcoma growth factor	2	50 aa, 6 kDa, forte homologie à IGF
TGF-β	Transforming growth factor-β, differentiation inhibiting factor	19q13 1q41 14q24	3 protéines apparentées, TGF-β-I, II et III, toutes avec 112 aa et 25 kDa
EGF	Epidermal growth factor, β-urogastron	4, q25	Fragment protéolytique d'une protéine membranaire, 53 aa, 6 kDa
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor	17, q21-22	174 aa, 21 kDa

Source	Cellules cibles	Activités biologiques	Récepteur
Cellules de Kupffer, kératinocytes, ostéoclastes	Cellules T, cellules NK	Induction d'IFN-γ	Une partie du récepteur est commune avec le récepteur de l'IL-1
Lymphocytes, monocytes, macrophages	La plupart des cellules de l'organisme	L'IFN-α induit la résistance au virus, inhibe la prolifération cellulaire et contrôle l'expression des molécules du CMH de classe I	Au moins 2 récepteurs distincts, dont l'un se lie à l'interféron α et à l'interféron β. Homologies avec les récepteurs de l'interféron γ et de l'IL-10
Fibroblastes et cellules épithéliales	Presque toutes les cellules de l'organisme	Similaire à l'interféron-α	Récepteur partagé avec l'interféron α
Cellules T CD8+ et CD4+, cellules NK	Cellules hématopoïétiques, CE, cellules épithéliales, souvent exprimé par des tumeurs	Activation, prolifération et différenciation des cellules T, cellules B, macrophages, cellules NK, CE renforcent l'effet antiviral de l'IFN-α/β	2 chaînes : 1 chaîne (CD119) avec une haute affinité pour l'IFN-γ; chaîne β : chaîne accessoire impliquée dans la transduction des signaux
Monocytes et macrophages activés, cellules dendritiques, cellules B, cellules T, fibroblastes	Presque toutes les cellules de l'organisme	Cytokine pro-inflammatoire. Facteur de croissance et de différenciation pour de nombreuses cellules. Cytotoxique pour un grand nombre de cellules transformées	Récepteur de type I (CD120 A). Récepteur de type II (CD120 B). Les deux fixent le TNF-α et le TNF-β ; récepteurs solubles détectables dans le sérum et dans l'urine
Cellules T et B activées	Presque toutes les cellules de l'organisme	Prolifération et différenciation pour un grand nombre de cellules	Récepteur partagé avec le TNF-α
Monocytes, kératinocytes, divers tissus	Presque toutes les cellules de l'organisme	Prolifération et différenciation de nombreuses cellules	Récepteur partagé avec l'EGF (appelé c-erbB)
Presque toutes les cellules nucléées, grand nombre de tumeurs	Presque toutes les cellules de l'organisme	Inhibition de la prolifération, « modelling » des tissus	3 récepteurs avec des activités différentes
Totalité des cellules ectodermiques, monocytes, cellules rénales, et glandulaires	Presque toutes les cellules de l'organisme	Prolifération des cellules épithéliales, guérison des lésions dermiques	Récepteur partagé avec le TGF-α
Macrophages, fibroblastes, CE, cellules stromales de la MO	Granulocytes et précurseurs myéloïdes, CE, plaquettes et précurseurs	Facteur de prolifération, différenciation et activation pour les granulocytes et les précurseurs myéloïdes, prolifération et migration de CE	2 formes de récepteurs distincts dans leurs parties cytoplasmiques

Tableau 9 : Principales cytokines de l'immunologie (suite)

Abréviation	Autres désignations	Locus gén.	Structure
GM-CSF	Granulocyte/macrophage colony stimulating factor, CSF-α	5, q21q32	127 aa, 22 kDa
M-CSF	Macrophage colony stimulating factor, CSF-I	5, q33.1	224, 406, 522 aa, 45-90 kDa structure homodimérique, 3 formes d'ARNm
SCF	Stem cell factor, mast cell growth factor, kit ligand (KL), steel factor (SLF)	12, q22-24	Fragment protéolytique de protéines transmembranaires, 222 ou 248 aa, 36 kDa
FLT3-L	fms-like-tyrosine kinase 3, flk-2 (fetal liver kinase 2)	19q13.3-13.4	235 aa
EPO	Érythropoïétine	7pter-q22	166 aa, 36 kDa
TPO	Thrombopoïétine	3q27	322 aa, 60 kDa
Chimiokines (chemoattractant cytokines)			
Superfamille de petits médiateurs pro-inflammatoires inductibles impliqués dans plusieurs types de réponses Selon la structure des cystéines aminoterminales, on distingue 4 classes : CXC, CC, C et CX3C. Les chimiokines de type CXC (CXCR-1 à -5), au moins 8 récepteurs CC (CCR) et un récepteur CX_3C (CX3CR) ont été clonés			
CXC : 2 cystéines (C) sont séparées par un acide aminé différent (X)			
IL-8	Neutrophil attractant/activating protein (NAP-1), neutrophil activating factor (NAF), leucocyte adhesion inhibitor (LAI), granulocyte chemotactic protein (GCP)	4q	77-72 aa, 11 kDa
Gro (α, β, γ)	Growth-related oncogenes α, β, γ	4q	73 aa, 7,9 kDa

Source	Cellules cibles	Activités biologiques	Récepteur
Cellules T, macrophages, fibroblastes, CE	Granulocytes, monocytes et leurs précurseurs, CE, fibroblastes, cellules de Langerhans et DC	Facteur de croissance pour précurseurs hématopoïétiques, facteur de différenciation et activation pour les granulocytes et monocytes, facteur de croissance pour les CE	Deux chaînes : chaîne α (CD116) avec faible affinité; la chaîne β (commune avec les récepteurs de l'IL-3 et de l'IL-5); forment ensemble avec la chaîne α un récepteur de haute affinité
Lymphocytes, monocytes, fibroblastes, CE, cellules épithéliales	Macrophages et leurs précurseurs	Prolifération, différenciation et activation des macrophages et de leurs précurseurs	Le récepteur de M-CSF (CD115) est codé par le proto-oncogène c-fms
Cellules stromales, cerveau, foie, reins, poumons, fibroblastes, ovules	Presque tous les précurseurs hématopoïétiques à l'exception de ceux des cellules B	Facteur de croissance des cellules hématopoïétiques	Le proto-oncogène c-kit est le récepteur du SCF (CD117)
Lignées cellulaires T	Précurseurs hématopoïétiques	Mobilisation des cellules souches vers le sang périphérique, croissance de cellules souches ex vivo, croissance de DC ex vivo et in vivo, activité anti-tumorale in vitro	FLT3-R, 993 aa, avec 5 domaines extracellulaires de type Ig
Foie, reins	Précurseurs d'érythrocytes	Facteur de différenciation et de prolifération pour les précurseurs érythrocytaires	1 chaîne de 484 aa
Foie, reins, muscles	Mégacaryocytes	Facteur de différenciation et de prolifération pour les mégacaryocytes	1 chaîne α; chaîne β commune avec les récepteurs de l'IL-3, de l'IL-5 et du GM-CSF

immunitaires. Leur effet primaire est chimiotactique et conduit à l'activation de multiples types de leucocytes. exercent leur effet par des récepteurs « à 7 domaines transmembranaires » couplés aux protéines G. Cinq récepteurs et caractérisés.

Cellules épithéliales, CE, lymphocytes, monocytes, DC	Polynucléaires neutrophiles, CE capillaires	Chimiotactisme et activation de polynucléaires neutrophiles, angiogenèse	CXC-CKR1,2
CE, cellules épithéliales, monocytes activés, fibroblastes	Polynucléaires neutrophiles, CE capillaires	Chimiotactisme, angiostatique	CXC-CKR-2

Annexe

Tableau 9 : Principales cytokines de l'immunologie (suite)

Abréviation	Autres désignations	Locus gén.	Structure
NAP-2	Neutrophil activating peptide-2, platelet basic protein, ß-thromboglobulin, connective tissue activating protein 3	4q	69-85 aa, 6-7,5 kDa
ENA-78	Epithelial-derived neutrophil attractant-78	4q	78 aa, 9,3 kDa
PF-4	Platelet factor 4	4q	70 aa, 32 kDa
IP-10	Interferon-inducible protein 10, CRG-2	4q21	77 aa
SDF-1	Stromal cell-derived factor-1 PBSF (pre-B cell growth stimulating factor)	10	71 aa, 32 kDa
GCP-2	Granulocyte chemotactic protein-2, LPS-induced CXC chemokine (LIX)		77 aa
MIG	Monokine induced by IFN-γ	4q21	103 aa
BLC	B-lymphocyte chemoattractant; BCA-1, B-cell attracting chemokine-1	4q21	110 aa, 13,2 kDa
CC: les deux cystéines sont mitoyennes			
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1, monocyte chemoattractant and activating factor (MCAF)	17q11.2-q21	76 aa, 8-18 kDa
MCP-2		17q	76 aa, 8-18 kDa
MCP-3		17q	76 aa, 8-18 kDa

Source	Cellules cibles	Activités biologiques	Récepteur
Cellules épithéliales, CE	Polynucléaires neutrophiles	Chimiotactisme	CXC-CKR-2
Cellules épithéliales	Polynucléaires neutrophiles	Chimiotactisme	CXC-CKR-2
Plaquettes	CE capillaires	Chimiotactisme, inhibe l'angiogenèse	?
Lymphocytes, monocytes, kératinocytes activés, CE	Lymphocytes	Chimiotactisme, possède une activité antitumorale in vitro	CXC-CKR-3
Cellules stromales de la MO	Polynucléaires neutrophiles, monocytes, lymphocytes	Chimiotactisme, facteur de suppression du VIH	CXC-CKR-4
Fibroblastes, cellules épithéliales	Polynucléaires neutrophiles	Chimiotactisme, activation des polynucléaires neutrophiles	CXC-CKR-2
Macrophages, CE	Cellules T	Chimiotactisme	CXC-CKR-3
Plaques de Peyer, rate, ganglions	Principalement cellules B	Dirige les cellules B dans les follicules des organes lymphoïdes secondaires (homing)	CXCR-5 (BLR-1)
Cellules épithéliales, CE	Monocytes, cellules T, basophiles, éosinophiles	Effet chimiotactique sur monocytes, activation de monocytes et de basophiles	CC-CKR 2A, 2B, 4
Cellules épithéliales, CE	Monocytes, cellules T, éosinophiles	Chimiotactisme	CC-CKR 1, 2A, 2B
Cellules épithéliales, CE	Monocytes, cellules T, éosinophiles	Chimiotactisme	CC-CKR 1, 2A, 2B, 3

Tableau 9 : Principales cytokines de l'immunologie (suite)

Abréviation	Autres désignations	Locus gén.	Structure
MCP-4			75 aa, 8 kDa
RANTES	Regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted	17q	68 aa, 8 kDa
MIP-1α	Monocyte inflammatory protein 1a	17q	70 aa, 8-200 kDa
MIP-1β		17q	69 aa, 7,8 kDa
MIP-3α	LARC/Exodus-1 (liver and activation regulated chemokine)	2q33-q37	70 aa
MIP-3β	EB-1 ligand chemokine (ELC)	9q13	77 aa
SLC	6Ckine/Exodus-2 (secondary lymphoid tissue chemokine)	9q13	111 aa
Eotaxin		17q	98 aa
Eotaxin-2	MPIF-2/CKb6		93 aa, 10,5 kDa
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine	16q13	71 aa

Source	Cellules cibles	Activités biologiques	Récepteur
CE activées, macrophages	Monocytes, éosinophiles et basophiles, cellules T CD4+, CD8+	Chimiotactisme	CC-CKR 2,3
Cellules T, macrophages, plaquettes, fibroblastes, CE	Monocytes, cellules T, basophiles et éosinophiles	Chimiotactisme	C-CKR 1, 3, 4, 5
Neutrophiles, fibroblastes, CE	Monocytes, cellules T, éosinophiles	Chimiotactisme, facteur de suppression du VIH pour les souches infectant les macrophages	CC-CKR 1, 5
Neutrophiles, fibroblastes, CE	Monocytes, cellules T, éosinophiles	Chimiotactisme, facteur de suppression du VIH pour les souches infectant les macrophages	CC-CKR 8, 5
Foie, ganglions, appendice	Lymphocytes, DC, monocytes	Chimiotactisme	CC-CKR-6
Thymus, ganglions, appendice	Lymphocytes T et B	Chimiotactisme, induction de sécrétion de MIP-3b par cellules B infectées par l'EBV, ou par les cellules T infectées par les virus herpès	CC-CKR-7
Ganglions, rate, appendice, endothélium lymphatique	Cellules B, cellules T	Dirige les cellules T naïves vers les organes lymphoïdes secondaires	CC-CKR-7
Cellules épithéliales, CE	Éosinophiles	Chimiotactisme	CC-CKR-3
Monocytes, cellules T	Éosinophiles et basophiles, cellules T au repos	Chimiotactisme	CC-CKR-3
Thymus, poumons, intestin	Cellules T, basophiles	Chimiotactisme	CC-CKR-4

Tableau 9 : Principales cytokines de l'immunoloqie (fin)

Abréviation	Autres désignations	Locus gén.	Structure
TECK	Thymus expressed chemokine		119 aa
DC-CK-1	Dendritic cell derived CC chemokine		
C : les chimiokines de cette classe ne possèdent qu'une cystéine aminoterminale			
Ltn	Lymphotactin	1q23	93 aa, 11 kDa
CX3C : les cystéines sont séparées par trois autres acides aminés			
Fractalkine		16q	373 aa, domaine de type chimiokine aminoterminal, suivi d'un domaine de 241 aa de type mucine et d'une région transmembranaire

Source	Cellules cibles	Activités biologiques	Récepteur
Thymus, intestin grêle	Macrophages activés, DC thymocytes	Chimiotactisme	?
DC	Cellules T naïves		
Cellules T CD8+	Lymphocytes	Chimiotactisme	?
Cerveau, cœur	Lymphocytes, monocytes	Chimiotactisme, adhésion aux cellules exprimant fractalkine	CX3CR

Glossaire

Affinité	Détermine la force de la liaison entre un déterminant antigénique (épitope) et le site de fixation d'un anticorps (paratope).
Agrétope	Partie d'un antigène ou d'un fragment antigénique interagissant avec une molécule du CMH.
Allèle	Variant d'un locus génomique au sein d'une même espèce.
Allergie	Initialement définie comme une réaction modifiée lors du contact secondaire avec un antigène; actuellement, désigne en général une réaction d'hypersensibilité de type I.
Allogénique	La variation allogénique fait référence aux polymorphismes génétiques d'un gène au sein d'une même espèce.
Allotype	Produit protéique d'un allèle qui est reconnu comme antigénique par un autre membre de la même espèce.
Anaphylatoxines	Protéines du complément (C3a et C5a) induisant une dégranulation des mastocytes et la contraction des fibres musculaires lisses.
Anaphylaxie	Réaction immune antigène-spécifique médiée par les IgE; associée à une vasodilatation et à la constriction des muscles lisses (dont ceux des bronches), et potentiellement mortelle.
Anticorps	Molécule produite lors du contact avec un antigène et fixant ce dernier.
Antigène	Molécule déclenchant une réponse immunitaire spécifique ou réagissant avec des composants cellulaires lors d'une réponse immunitaire déjà induite (par exemple réaction croisée des anticorps). Les antigènes sont en général des protéines et d'autres réactifs de poids moléculaire important; les substances de faible poids moléculaire seules ne peuvent pas déclencher une réponse immunitaire mais peuvent devenir antigéniques après fixation à des protéines (complexes haptène-transporteur).
Apoptose	Suicide programmé d'une cellule.
Apprêtage de l'antigène	Transformation d'un antigène en une forme reconnue par les lymphocytes.

ARNhn	ARN hétéronucléaire : fraction de l'ARN nucléaire correspondant au transcrit primaire de l'ADN avant sa transformation en ARN messager.
Atopie	Manifestation clinique d'une réaction d'hypersensibilité de type I avec eczéma, asthme et rhinite.
Autologue	Appartenant à un même individu.
Avidité	Capacité d'un anticorps à fixer son antigène ; elle dépend de l'affinité de l'interaction épitope/paratope et des valences de l'anticorps et de l'antigène.
Bourse de Fabricius	Organe lympho-épithélial situé près du cloaque chez les oiseaux ; site de maturation des cellules B.
C1 à C9	Composants des voies de réaction classique et lytique du système du complément ; médiateurs des réactions inflammatoires, de l'opsonisation de particules et de la lyse de la membrane cellulaire.
CD	Classe de différenciation : nomenclature internationale des antigènes de la surface cellulaire. Les anticorps monoclonaux spécifiques de ces antigènes permettent la différenciation des diverses populations cellulaires.
CDR	*Complementarity determining regions* (régions déterminant la complémentarité) : régions hypervariables des anticorps et des TCR. Les CDR sont responsables du contact avec l'antigène.
Cellule effectrice	Désignation fonctionnelle des lymphocytes et des phagocytes responsables des fonctions effectrices lors d'une réponse immunitaire.
Cellule LAK	Cellule tueuse activée par les lymphokines : la culture de cellules précurseurs lymphoïdes en présence d'interleukine peut induire leur différenciation en cellules effectrices avec un potentiel cytotoxique élevé vis-à-vis des cellules tumorales.
Cellule présentatrice de l'antigène	(*antigen presenting cells, antigen processing cells*) Les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules de Langerhans et d'autres types cellulaires expriment des antigènes dérivés par exemple de micro-organismes internalisés à leur surface, en les présentant aux lymphocytes T par leurs molécules du CMH. Cette présentation spécifique est une condition pour une réponse immunitaire efficace.

Cellules dendritiques	Cellules présentatrices de l'antigène situées dans la peau sous forme de cellules de Langerhans, dans les ganglions sous forme de cellules dendritiques folliculaires ou interdigitées, et dans le sang et le liquide lymphatique sous forme de cellules « voilées » (*veiled cells*).
Cellules T auxiliaires	(Th) Les lymphocytes T auxiliaires humains expriment le marqueur CD4. Ils occupent une place centrale dans l'initiation et le maintien des réponses immunitaires. Ces cellules reconnaissent l'antigène en association avec une molécules HLA de classe II.
Cellules T régulatrices	(Tr) Ces cellules régulent l'évolution des réponses immunitaires humorales et cellulaires. Elles inhibent le développement de réactions allergiques et de maladies auto-immunes.
CFU	(*colony forming unit*) Désigne les cellules souches de la moelle osseuse avec le potentiel de différenciation en cellules matures du sang.
Chimérisme	Existence dans un même organisme de cellules provenant de plusieurs individus génétiquement différents.
Chimiocinèse	Activité migratoire accrue non directionnelle de cellules.
Chimiotactisme	Migration directionnelle cellulaire le long d'un gradient de concentration de facteurs chimiotactiques.
Clone	Famille de cellules ou d'organismes génétiquement identiques.
Complexe immun	Produit d'une réaction d'un antigène avec un anticorps ; peut contenir des facteurs du complément.
CSF	(*colony stimulating factors*), facteurs stimulant la formation de colonies, facteurs de croissance) Polypeptides souvent produits par des lymphocytes T stimulant la prolifération ainsi que la différenciation de cellules souches hématopoïétiques.
Cycle cellulaire	La division de la cellule se déroule en quatre phases : G1, S, G2, M. L'ADN se réplique dans la phase S alors que la division a lieu dans la phase M.
Cytokines	Terme générique désignant des molécules solubles, responsables des interactions cellulaires.

Déséquilibre de liaison	Un déséquilibre de liaison est constaté lorsque deux gènes sont trouvés simultanément dans une population plus fréquemment qu'attendu sur la base de leur fréquence individuelle.
Désétope	Partie d'une molécule du CMH fixant l'antigène.
Enhancement	Prolongation du temps de survie d'une greffe par des anticorps fixant et masquant les allo-antigènes du greffon.
Épitope	Déterminant antigénique individuel interagissant avec le paratope de l'anticorps.
Exon	Segment génétique codant une protéine ou une partie.
Génome	Totalité du matériel génétique d'une cellule.
Haplotype	Ensemble des gènes d'une région chromosomique portés par l'un des deux chromosomes
Haptène	Petite molécule avec un potentiel immunogénique incapable de stimuler la production d'un anticorps en l'absence d'un transporteur.
Hétérologue	Appartenant à une autre espèce.
High responder	Individu (ou souche « pure ») avec une forte réponse immunitaire vis-à-vis d'un antigène donné.
Histocompatibilité	Désigne le phénomène d'acceptation d'un greffon entre des individus génétiquement différents.
Homologue	Appartenant à la même espèce.
Hybridome	Produit de la fusion in vitro de deux différents types de cellules (en général des lymphocytes) ; un partenaire de fusion est en général d'origine tumorale.
Idiotope	Déterminant antigénique individuel de la région variable d'un anticorps.
Idiotype	L'idiotype d'un anticorps correspond à la somme de ses idiotopes, eux-mêmes antigéniques. Les anticorps anti-idiotypiques ont parfois une structure identique à l'épitope de l'anticorps initial.

Interféron	Les interférons sont produits par plusieurs types de cellules, principalement les lymphocytes T. Ils jouent un rôle important dans la défense non spécifique contre les infections virales, en contribuant à la lyse des cellules infectées et en interrompant ainsi la réplication du virus.
Interleukines	Groupe de molécules transmettant des signaux entre les cellules du système immunitaire. On connaît à présent plus de 17 interleukines. Les techniques du génie génétique permettent la production en grandes quantités de ces cytokines et ainsi leur utilisation en thérapeutique.
Intron	Segment génétique localisé entre deux exons ; ne code pas une protéine.
Isologue	Génétiquement identique.
Isotype	Terme utilisé pour définir la variation génétique d'une famille de protéines ou de peptides. Les variants isotypiques sont identiques chez tous les individus d'une espèce (par exemple, les classes des immunoglobulines).
Kinines	Groupe de médiateurs vaso-actifs libérés lors d'une lésion vasculaire.
Ligand	Molécule capable d'une interaction ou liaison avec une autre molécule.
Lignées cellulaires	Cellules proliférant dans une culture cellulaire in vitro. La majorité des lignées sont polyclonales.
Locus	Position occupé par un gène donné sur un chromosome.
Low responder	Individu (ou « souche pure ») d'animal avec une réponse faible vis-à-vis d'un antigène donné.
Maturation d'affinité	Augmentation de l'affinité moyenne des anticorps au cours d'une réponse humorale secondaire.
B_2-Microglobuline	Composante (chaîne légère) des molécules du CMH de classe I.
MIF	Facteurs inhibant la migration ; peptides sécrétés par des lymphocytes qui réduisent la mobilité des macrophages.

Mitogène	Substance induisant la transformation et la prolifération des cellules (en général des lymphocytes).
Mutation somatique	Réarrangement des gènes des anticorps lors de la maturation des cellules B, permettant l'élargissement du spectre des spécificités des anticorps.
Opsonisation	Le recouvrement des antigènes par les opsonines (par exemple, anticorps ou C3b) facilite la phagocytose.
Paratope	Site d'un anticorps qui permet le contact avec le déterminant antigénique (épitope).
Pathogène	Qui peut provoquer une maladie.
Peudogène	Gène non exprimé homologue à d'autres gènes.
Pinocytose	Capture par une cellule de gouttelettes de liquide du milieu extracellulaire.
Pokeweed mitogen	(PWM : *lectine de phytolacca americana*) Ce mitogène est utilisé pour la stimulation de lymphocytes et de macrophages en immunologie expérimentale.
Priming	Sensibilisation initiale d'une cellule vis-à-vis d'un antigène.
Pseudo-allèle	Variante d'un gène en tandem occupant des positions non homologues sur le chromosome (par exemple C4).
Réponse primaire	Réponse immunitaire (cellulaire ou humorale) développée lors du contact initial avec l'antigène.
Réponse secondaire	Réponse immunitaire lors d'un deuxième contact avec l'antigène.
Transporteur	Molécule (ou partie de molécule) immunogénique reconnue par les cellules T lors d'une réponse immunitaire.

Bibliographie

Traités

Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular imunology. Philadelphia, W.B. Saunders, 1997.

Baenkier H. Medizinische Immunologie : Grundiagen, Diagnostik, Klinik, Thérapie, Prophylaxe, Sonderbereiche. Landsberg, Acomed-Verlag, 1995.

Brostoff J, Scadding GK, Mâle D, Roitt IM. Clinial immunology. Saint-Louis, Mosby, 1997.

Gemsa D, Kalden JR, Resch K. Immunologie, Grundiagen, Klinik, Praxis. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1997.

Klein J. Immunology. **Oxford, Blackwell Scientific** Publishers, 1990.

Janeway ÇA, Travers **P. Immunology. Thé** immune System in heaith and disease. **Garland**, Current Biology, 1997.

Paul WE. Fundamental immunology, 3rd éd. New York, Raven Press, 1993.

Peakman M, Vergani D. Basic and **clinical** immunology. Edinburgh, Churchill **Livingstone**,1997.

Péter H-H, Pichler WJ. Klinische Immunologie. Miinchen, Urban & Schwarzenberg, 1996.

Roitt IM, Drostoff J, Mâle DK (Deutsche Ûbersetzung von I. Harabacz). kurzes Lherbuch der Immunologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1995.

Autres manuels

Barclay AN, Brown MH, Law SKA, McKnight AJ, Tomlinson MG, van der Menve PA. Thé leucocyte antigen **facts book. San Diego,** Académie Press, **Harcourt, Brace & Company** Publishers.

Callard RE, Gearing **AJH. Thé cytokine facts** book. San Diego, Académie **Press, Harcourt,** Brace & Company Publishers.

Delves PJ, Roitt IM. Encyclopedia of immunology. San Diego, Académie Press, Harcourt, Brace &Company Publishers, 1998.

Revues scientifiques

Advances in Immunology. San Diego, Académie Press, Harcourt, Brace & Company Publishers.

Annual Review of **Iminunology. Palo Alto,** Annual reviews Inc.

Arthritis and Rheumatism (organe officiel **de** l'Association américaine de rhumatologie), Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers.

Current Opinion in Immunology. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers.

Current Opinion in Rheumatology. **Philadelphia,** Lippincott-Raven Publishers.

Immuniiy, Cambridge (MA), **Cell-Press.**

Immunology Today, oxford, Eisevier **Science** Ltd.

Thé Journal of Immunology (organe officiel **de** l'Association américanine d'immunologie), Bethesda, American Association of Immunologists.

Crédit des illustrations

Le graphique de la page 47B a été adapté d'après : Bjorkman PJ, Samraoui B, WS Bennet, Strominger JL, Wiley DC. Thé foreign antigen binding site and T-cell récognition régions of class 1 histocompatibility antigens. Nature, 1987,329:512-516.

La figure A.l (antigène de classe II), page 159, a été adaptée de : Koolman/Rom. Taschenatlas der Biochimie. Stuttgart, Thieme Verlag, 1998.

Index

D

E –

k



L

M

Q -

S –

T .

U

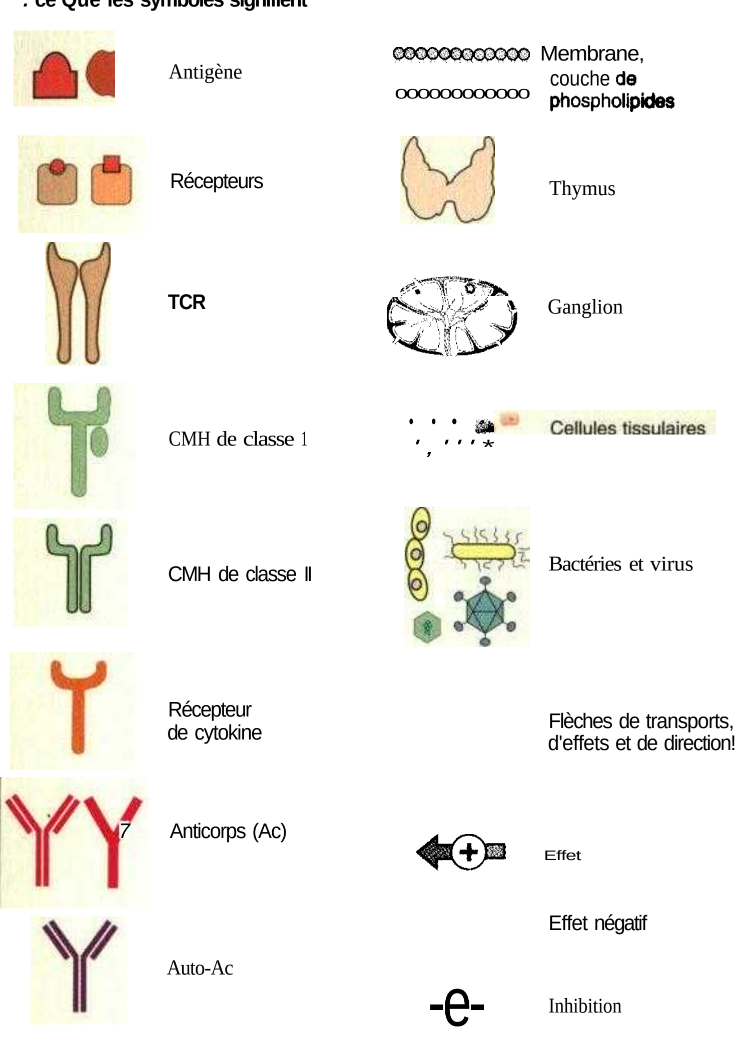


V

Achevé d'imprimer par Corlet, Imprimeur, S A
14110 Condé-sur-Noireau (France)
N° d'Éditeur 10532 - N° d'Imprimeur 50824 - Dépôt légal novembre 2000

Imprimé en U.E

. ce Que les symboles signifient



Complément

|

Blocage

Signal

C'était un bon
livre,
qui s'est laissé
scanner sans
bouger.

Signé :
Le voleur

L'acheteur